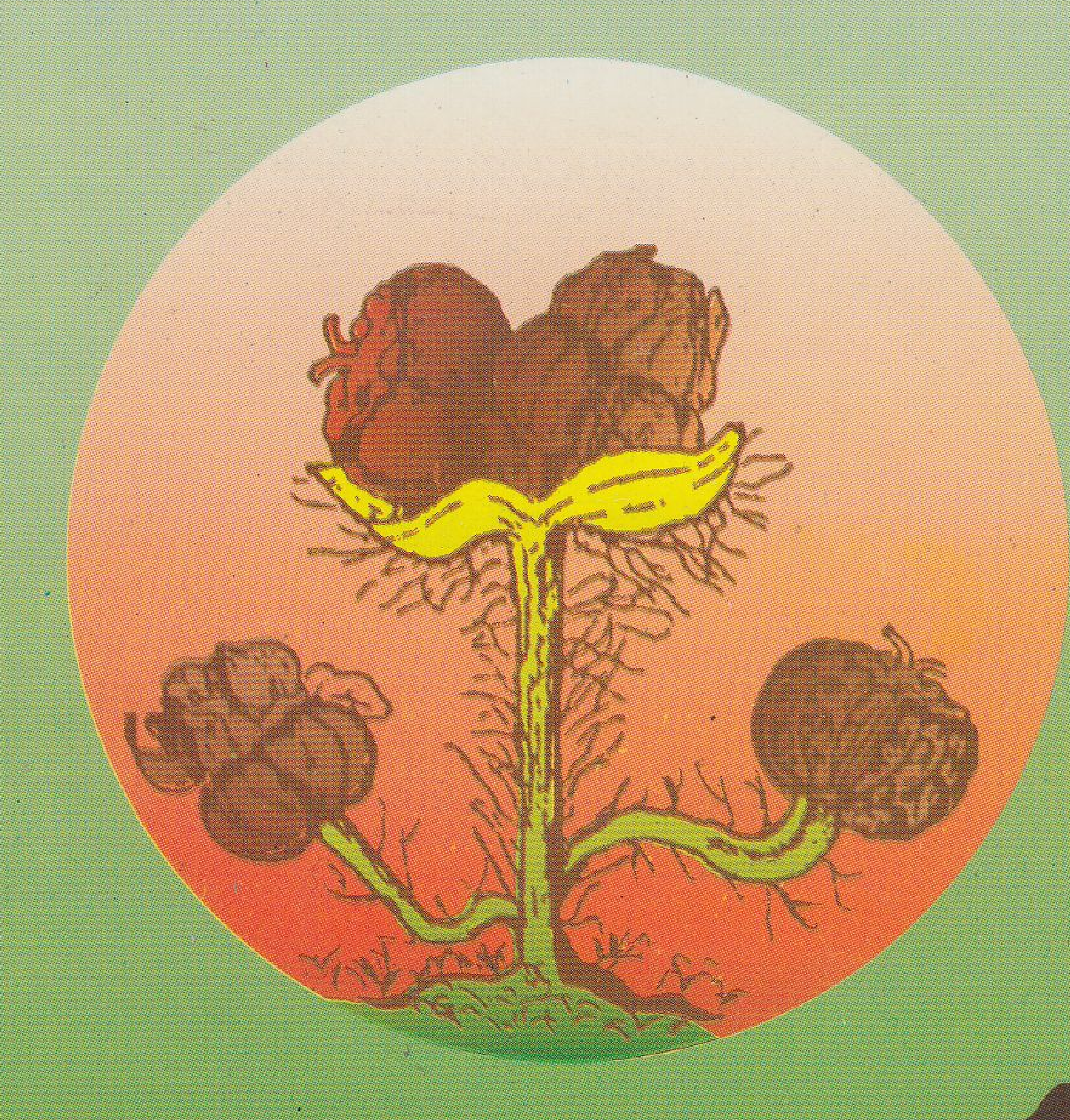
سنتيلا أسياتيكا
الرصاصة السحرية

العُشب السحري

إكسير الحياة



مضاد عام للأمراض الفيروسية مثل الانفلونزا والايدز

مضاد عام للميكروبات المرضية

لسرطان الدم والامراض السرطانية

لامراض القلب والاوعية الدموية

لأمراض الروماتيزم والحساسية

لامراض الدم

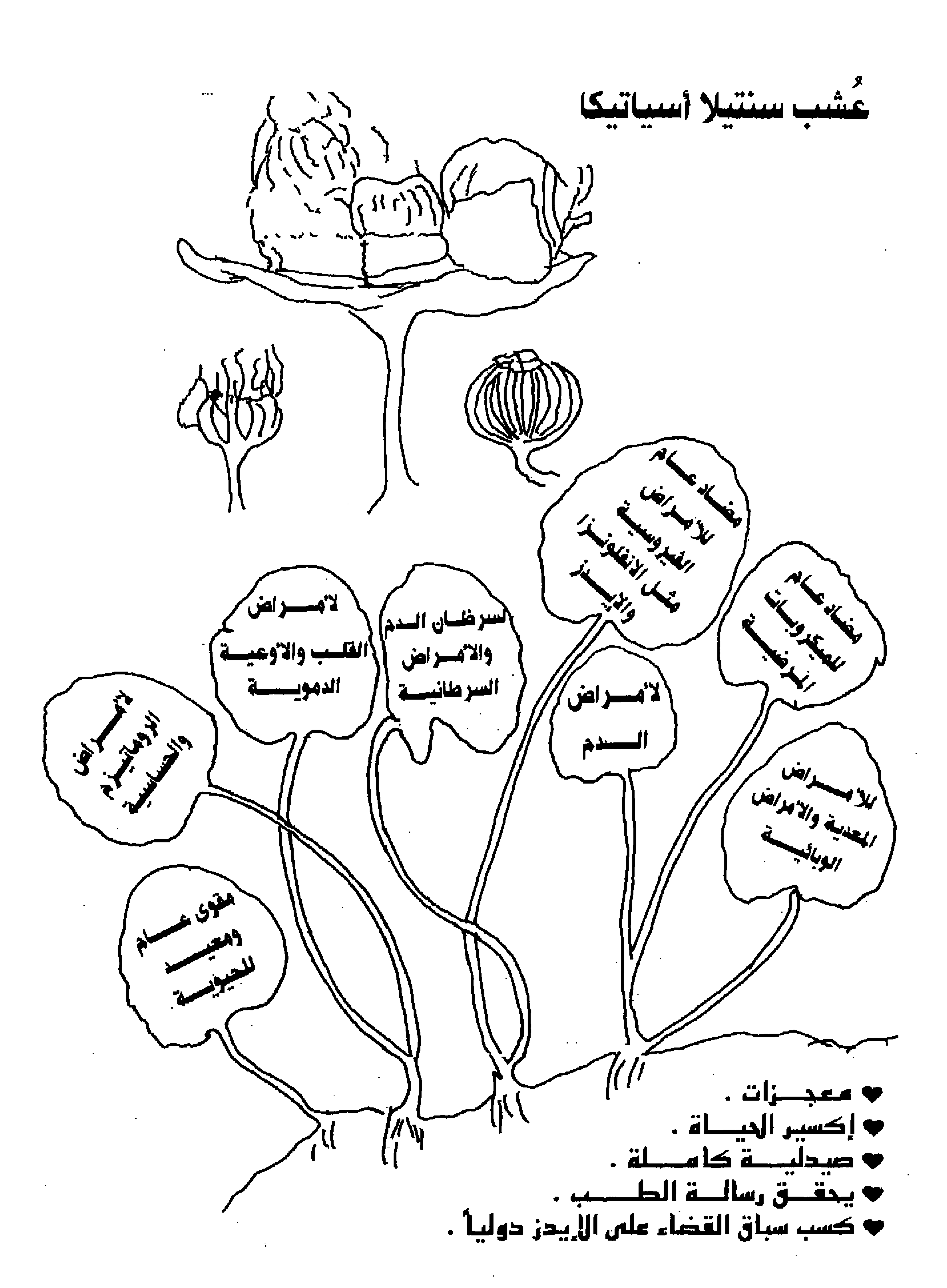
للامراض المعدية والامراض الوبائية

مقوي عام و معيد للحيوية

تأليف
د. صيدلى
السيد عبد العليم صالح عيسى

- معجزات.
- إكسير الحياة.
- صيدلية كاملة.
- يحقق رسالة الطب.
- كسب سباق القضاء علي الإيدز دولياً.

عُشب سنتيلا أسياتيكا



- معجزات .
- إكسير الحياة .
- صيدلية كاملة .
- يحقق رسالة الطب .
- كسب سباق القضاء على الإيدز دولياً .

الرصاصة السحرية
سهلة المنال

لتقوية جهاز المناعة

عنوان الكتاب باللغة العربية مشتق من خصائص

الدواء والذى نحت مسمى

الرصاصة السحرية سهلة المنال

وهو عنوان كتابى باللغة الانجليزية

MAGIC BULLET ALREADY ACCESSIBLE

شكر وتقدير :

يتقدم المؤلف بالشكر والتقدير للهيئات والأفراد اللذين ساعدوه ودعموه حتى إستطاع إتمام هذا العمل :

* منظمة الأغذية والأدوية العالمية (F.D.A) .
* معاهد الأبحاث الطبية للأمراض المعدية بوزارة الدفاع الأمريكية (USAMRIID)
* كلية الأبحاث الطبية الحيوية (B.R.F.F) بولاية ميريلاند الأمريكية .
* معهد الابحاث الطبية الجنوبى بولاية ألاباما الأمريكية .
* منظمة الصحة العالمية .
* الدكتور ميكائيل شيريجوز .
* السيد الدكتور / إبراهيم كامل .
* الأستاذ / حمد الجاسم السعيد .
* السيد / صلاح الراشد .
* الأستاذ الدكتور / أحمد شفيق .
* السيد الدكتور / حسن زاهد .
* السيد الدكتور / أحمد سامى .
* السيد / شوقى فرج .
* السيد / حسين جادالله .
* الدكتور / چون هجنز .
* الدكتور / ويليام شانون .
* السيد / هارولد ديڤيز .
* السيد الدكتور / إدوارد ستيڤينز .
* السيدة / محاسن خليفة .
* الدكتور / چورما كيرزى .
* السيد الدكتور / چورچ شيلدز .
* السيد / محمود خطار عوض .
* الساده / مطبعة مجموعة الفيروز (أسامة أنور ـ جمال أنور) .

بســـــم الله الرحمن الرحيـــــم

مقدمة :

إن عملية تحسين وتقوية جهاز المناعة المعتل تعتبر أهم غايات الطب وقد أصبحت حقيقة واقعية باستعمال نبات سنتيلا أسياتيكا أو مستحضراته.

هذا النبات الذى له إستخدامات وفوائد لا تعد ولا تحصى لبنى الإنسان .

إن مستحضرات هذا النبات متاحة ومستعملة ولها أرضية كبيرة فى سوق الأعشاب وسوق الدواء وهو يصرف بالصيدليات بدون وصفة طبية ولقد كنت قد استعملته لعلاج نفسى من مرض البواسير المؤلم دون إجراء عملية جراحية وفى لحظة إلهام من عند الله منذ عشرون عاما بدون أعراض جانبية وفى أيام قليلة وبالبحث الشديد توصلت إلى أن عملية الشفاء من البواسير قد تمت بتقوية جهاز المناعة المعتل فى هذا المكان موضعيا بإستخدام مرهم هذا النبات ولقد حدث هذا بالضبط فى مايو ١٩٧٥ .

ولقد شرعت فى عمل هذا الكتاب مبنياً على بعض من المستندات الهامة التى بحوزتى ووضعتها مرتبة فى ترتيب زمنى على الجانب الأيسر والتعليق على الجانب الأيمن وعليه فهو كتاب مستندات حقيقية وليس بها مبالغة .

نقطة البداية كانت الحصول على نتائج هامة (هو علاج نفسى من البواسير بدون جراحة) وعليه فقد بدأت من نقطة نهاية البحث مما ساعدنى على وضع نظرية جديدة للعلاج (Eutrophic Interferon's Theory) .

هذا العمل مقدما من رجل مسلم ليكون دعوة لتجنب التصرفات الجنسية الغير مشروعة وخاصة بالمجتمعات الغربية ولنتجنب إصابة ضحايا آخرين من خلال نقل دم ملوث أو استخدام إبرة ملوثة . . . إلخ .

وأقدمه أيضا كهدية لضحايا الأمراض المستعصية والعادية والأمراض المعدية والتى لها صفة الوباء .

إن التركيز فى هذا الكتاب عن الإيدز وعلاجه لكى يكون مدخلا لعلاج الأمراض التى ترتبط بخلل فى جهاز المناعة مما يؤدى إلى تداعيه وذلك بإستخدام مستحضرات نبات السنتيلا أسياتيكا

Eutrophic : تعنى هذه الكلمة (حالة نماء طبيعية للأنسجة)

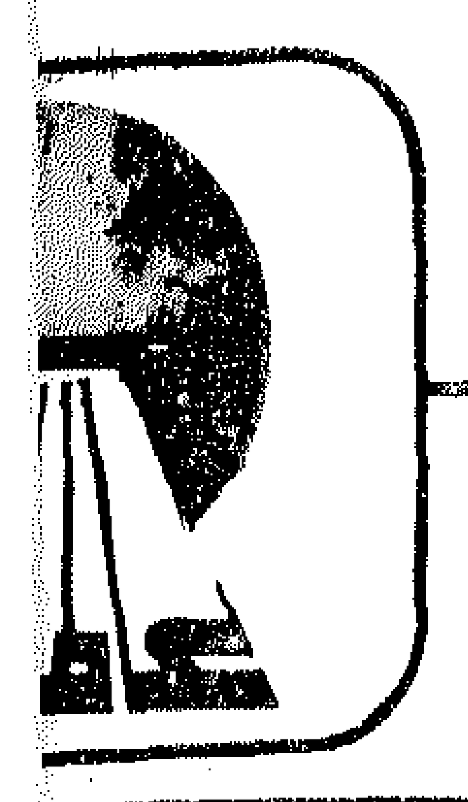
وإننى على ثقة من أن هذا الموضوع فوق غيره من الموضوعات سيكون الثورة الحقيقية للطب وذلك باستخدام مستحضرات هذا النبات الذى يقوم بتخليق مادة الانتيرفيرون شديدة الحيوية داخل الخلايا المريضة أو المصابة وبالتالى يؤدى إلى زيادة الخلايا القاتلة الطبيعية (N. K. Cell's) زيادة متميزة وذلك بإحداث تنظيم شفرى أو نووى بالخلايا ليحسن وينظم جهاز المناعة المعتل لأداء دوره بفاعلية ولهذا فإن النبات يثبت ويحقق ظاهرة طبيعية تحدث بتلقائية داخل الجسم .

المؤلـــف

هذا الكتاب موجه أساسا للمجتمع الطبى

لقد رُتبت صفحاته بحيث تكون المستندات بالجهة اليسرى
أما التوضيح والتعليق على الصفحة اليمنى بحسب ورود الأحداث

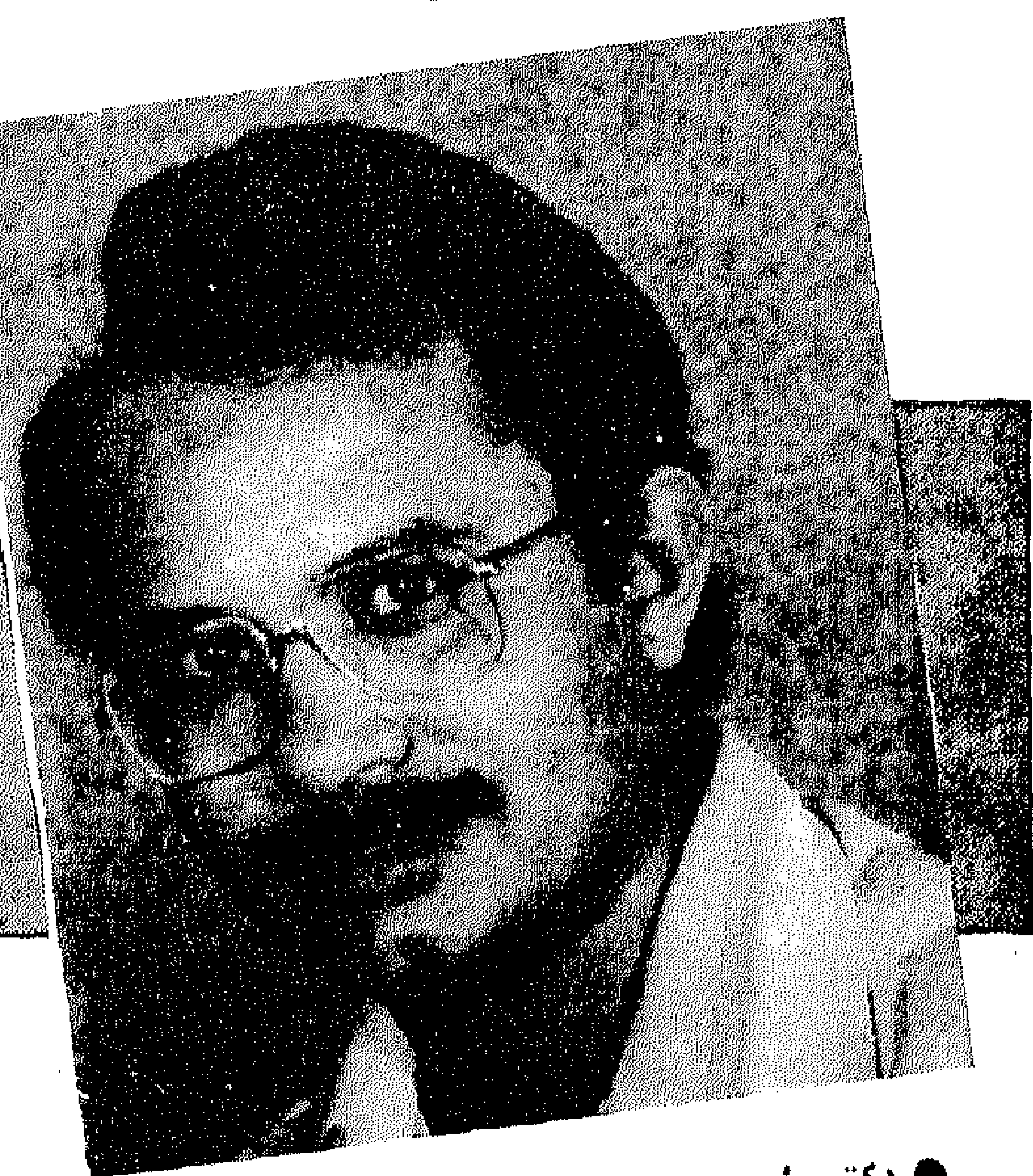




دكتور صيدلي في الكويت

لعلاج البو...

الشفاء في فترة قصيرة



● دكتور صيدلي سيد عبد العليم صالح

كتب حمد الجاسم السعيد : —

في حياة كثير من المواطنين امراض عديدة ان لم نقل جميعهم فالحياة العصرية لم تترك للانسان مجالا للحركة او التنقل البدني بل وفرت له الراحة ووسائل الترفيه والانتقال المريح والذي اضاف للانسان من خلالها عدة امراض بل جعلها جزءا دائما من حياته ..

ومن هذه الامراض الكثيرة التي تزداد يوما بعد يوم امراض (البواسير) فقلما تجد انسانا لا يشتكي منها او لم يتعرض لها والطب المتوفر حاليا يعتمد اساسا كما هو معروف على العلاج الخارجي اولا بالمرهم والمسكنات بعد ذلك ياتي دور الجراحة التي نادرا ما تقضي على هذا المرض حيث ان اغلب المرضى يشكون من عودة الداء الى نفس المكان مما يجعلهم في دوامة لا تنتهي ..

ومرض « البواسير » ثبت احصائيا انه يصيب ٣٥٪ من سكان العالم مما يعطي مدلولا قويا على مدى انتشاره بين الناس خصوصا ما بين ٢٥ الى ٥٥ سنة من العمر ..

بالاضافة الى ان هذا المرض قد ترك بصماته في التأثير على مجرى الاحداث التاريخية فقد اصيب به نابليون بونابرت وهو يقود جيوشه في معركة (واترلو) وهو الشخصية التاريخية الفذة بما اشتهر به من مهارة عسكرية وقيادة قوية .. وقد تحققت له الانتصارات العسكرية المتتالية ولكن بعد اصابته بالبواسير وما سببته له من آلام مبرحة وآثار نفسية سيئة مما ترتب عليه عدم تدارك بعض المسائل العسكرية في (واترلوا) وبالتالي هزيمته العسكرية بها كذلك نتذكر موقف القائد الياباني قبيل الحرب العالمية الثانية حيث ادت به لحظات الالم التي يعيشها بسبب هذا الداء اللعين الى اتخاذ قرار ضرب الاسطول الاميركي في بيرل هاربر وابادته مما ادى الى دخول اميركا الحرب وضربها اليابان باسرها حتى وصل الحال الى ضرب هيروشيما ونغازاكي بالقنبلة الذرية ...

صيدلي قانوني

الدكتور — سيد عبد العليم صالح (صيدلي قانوني) وهو عربي الجنسية كان يعاني نفس الالم الذي يلاقيه اغلب مرضى هذا الداء وقد دفعته الآلام المبرحة والادوية العقيمة التي لم تؤد الى نتيجة الى ان يبحث عن الحل بنفسه فعمل للتوصل الى دواء فعال ووضع في دراسته كل علمه وخبرته (بكالوريوس صيدلة جامعة القاهرة سنة ٧٤) حيث كان يعمل في ليبيا انذاك —

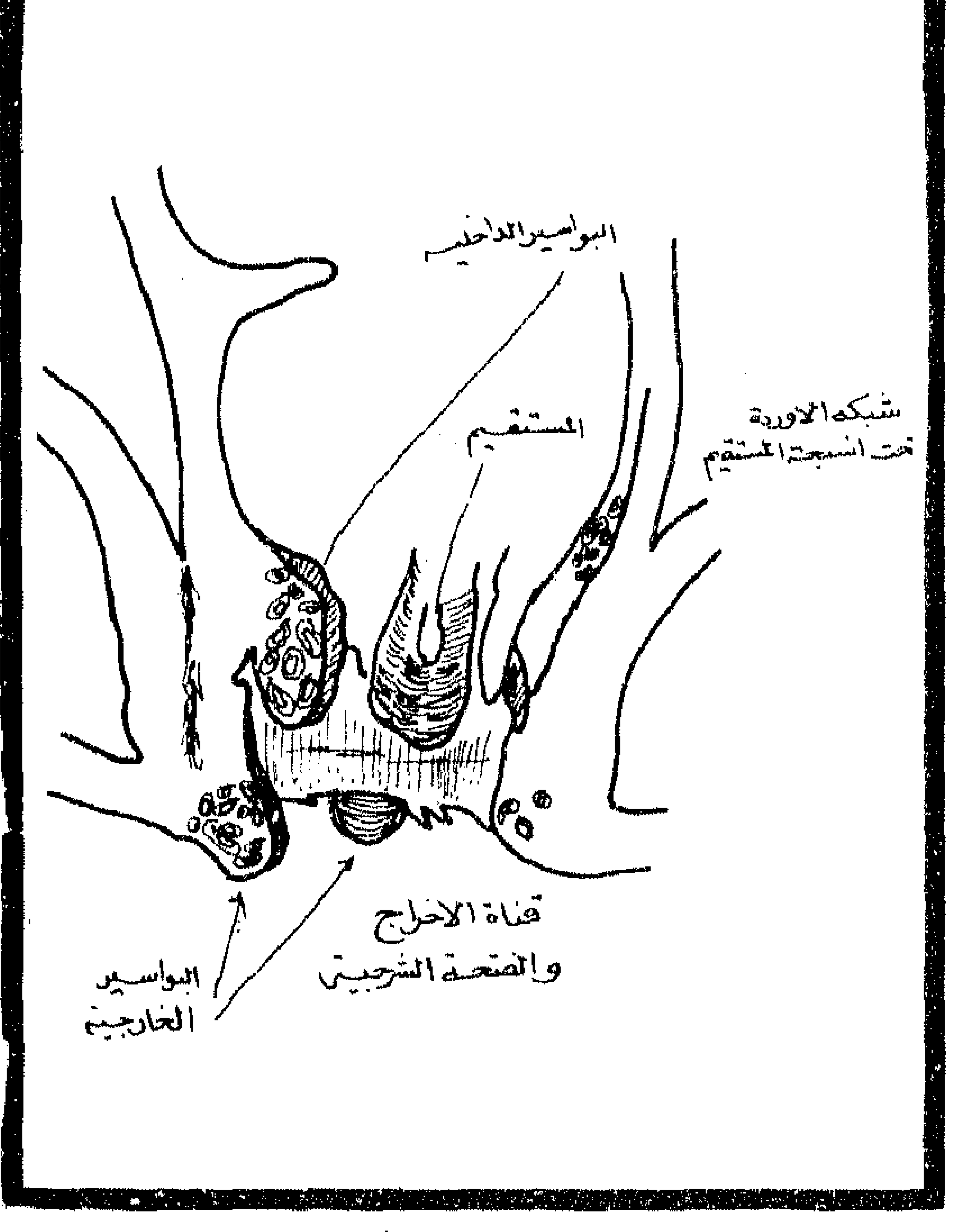
يقول الدكتور سيد عبد العليم: لقد مررت بهذا المرض وعانيت منه طويلا لعدة شهور وعلى وجه التحديد في شهر مايو عام ١٩٧٥ ، كنت ادير احدى صيدليات مدينة طرابلس بليبيا وقد عانيت كثيرا منه خصوصا انه مازال يعلق بذاكرتي حالات بعض اقربائي



(١١/٥/١٩٨١) العدد ٦٢٨٦

...ت يكتشف علاجًا جديدًا





● رسم توضيحي مبسط يبين مكان الاصابة بالبواسير وانواعها الداخلية والخارجية .

وكنت الاحظ عن قرب مدى ما يتسبب لهم من آلام وتهيج شديد في منطقة حدوث البواسير مما ضاعف من احساسي بالالم ولقد لجأت لكل ما هو ممكن للعلاج طبيا وفي ظل حالة من اليأس الشديد والتفكير باجراء العملية الجراحية قررت ان ابحث عن وسيلة ذاتية علني اجد فيها هدفي ولو بنسبة امل ضئيلة وعليه فقد قمت بعدة تجارب معملية لتحضير عدة مستحضرات لاستخدامها كي تخفف عني هذا العذاب الذي كنت اعايشه في ظل هذه الحالة الى ان اهتديت الهاما من الله سبحانه وتعالى اولا وخبرتي وعلمي الذي درسته بكل شغف وموضوعية الى ان توصلت الى تركيبة طبية خاصة وهذه تعتبر الاولى من نوعها في هذا المجال ولقد كانت نتيجة علاجي هي الشفاء الكامل بنسبة (مائة في المائة) وذلك خلال فترة يومين من ذلك ان هذا العلاج يعتبر ثورة في ما يلي :

١ — سرعة تخفيف الآلام في حدود ساعتين تقريبا من بدء العلاج .

٢ — سرعة العلاج والقضاء على البواسير .

٣ — الشفاء التام منها .

٤ — عدم انتكاس المرض ثانية .

ولهذا وبعد ان تأكدت من فاعلية هذه التركيبة الطبية على نفسي اناشد الهيئات العلمية التي تسير في هذا المجال والتي تبحث في كيفية القضاء على الآلام للمصابين حماية للبشرية والانسان من هذا المرض فانني ارحب بان اضع تجربتي هذه امام اعين المسؤولين فيها وكلي امل في ان نرعى هذا الجهد ونعمل على حفظه وسرعة اعداده للوصول به لخدمة الانسان وشفائه في صورة مشرفة تحفظ حقوق الجميع لصالح الانسان .

ثورة طبية

لذلك نرفع هذا الموضوع الى وزارة الصحة وعلى رأسها الدكتور عبد الرحمن العوضي الذي عرف عنه الاهتمام الشديد بتوفير الراحة للمرضى والبحث عن شتى السبل التي توفر لهم الامل في علاج كل ما هو ميؤوس منه .فمثل هذا الدواء قد يفجر ثورة طبية يكون مركزها الكويت التي فضل مثل هذا الانسان ان يقدم انتاجه واكتشافه لها تقديرا منه للكويت التي احتضنته هو والكثيرين من ابناء العروبة رافضا كل العروض والاغراءات التي قدمت له او التي هي في الطريق اليه حسب ما عرفت .

وقد سبق للدكتور سيد عبد العليم ان تقدم باكتشافه هذا للوزارة الا ان الروتين عرقل طريقه ففضل اللجوء للصحافة حتى يصل اكتشافه الى اعلى المستويات ونحن اليوم اذ نعرض هذا الموضوع لنا كل الامل في وزارة الصحة وعلى راسها وزيرها الدكتور الانسان عبد الرحمن العوضي في رعاية هذا الانسان وتوفير اللازم له حتى يقدر ... خلال هذه الرعاية على ... دوائه بشكل يفيد الانسانية ...

رد فعل جريدة كويتية :

في اليوم الحادى عشر من مايو عام ١٩٨١ إستجابت جريدة الرأى العام الكويتية ممثلة بالاستاذ « حمد الجاسم السعيد » والذى أصبح رئيس تحريرها فيما بعد بعرض إكتشافى لدواء لعلاج البواسير بدون جراحة حيث الألم يزول فى وقت قصير متبوعا بإنكماش البواسير إلى أن تختفى فى أيام قليلة دون أعراض غير مرغوب فيها بأمان إما موضعيا أو دوريا أى عن طريق الفم .

لقد ثبت لى إن عملية الشفاء من البواسير متوافقة مع الدور الواضح لعمل مادة الانتيرفيرون الحيوية والتى تسمى فى الطب (بالرصاصة السحرية) حيث يحدث تنميل ثم انحسار الألم فى دقائق وهذا يمثل مرحلة إنتهاء الألم متبوعة بإنكماش البواسير تدريجيا إلى أن تختفى وذلك لاسترداد الحيوية التى كانت مفقودة لخلايا جهاز المناعة لتحطم وتفرغ مكونات البواسير من دم متخثر متقرح تدريجيا ثم تقوم بإصلاح وإعادة بناء الخلايا وإرجاع الوضع إلى ما كان عليه قبل حدوث البواسير وذلك بإسترداد التوازن للدم من حيث نسب مكوناته من الخلايا ونشاطها للقيام بدورها كل خلية حسب الدور الخاص بها .

لقد أعطتنى الجريدة دعما بالتوجه بالسؤال إلى المسئولين للقيام بدور مناسب للوقوف إلى جانبى بقدر المستطاع .

لقد أمضيت وقتا طويلا ونفقات كثيرة لدراسة الأبحاث العالمية المتقدمة طبيا وخاصة تلك التى صدرت فى الولايات المتحدة الأمريكية وخاصة فى علوم الأمراض التى تنشأ عن إصابات جرثومية وتلك الخاصة بنقص المناعة .

وبناء عليه وحسب إعتقادى فإن علم المناعة يعتبر العلم الأساسى والفعال فى الطب وبمعنى آخر فهو العمود الفقرى للطب والذى ساعدنى كثيرا وأوصلنى أن أقوم بعمل خط مستقيم إلى الهدف المأمول ذلك أن النبات المعنى يساعد فى إنتاج كمية كافية من الإنتيرفيرون تُخَلق داخل الجسم ليقاوم الأمراض المختلفة ليكون متوافقاً مع خلايا الجسم وليس جسما غريبا عنه ليكون فى موقع عمله أى بالمكان المصاب بالمرض بتركيز كاف محدثا دوره الجينى المتعدد وخاصة إنتاج الخلايا القاتلة الطبيعية بزيادة متميزة والتى تلعب الدور الأساسى بالنسبة لتنظيم وتقوية خلايا جهاز المناعة وخلايا الدم .

إن الدواء المعنى بهذه الدراسة وكإستخدام آخر وجوهرى له سوف يرتبط بعلاج الأمراض التى تعنى خللا أو إضطرابا فى جهاز المناعة الطبيعية والمكتسبة والتى تتميز بوجود علامات وأعراض تشير إلى حجب دور أو أكثر من الوظائف العظمى لجهاز المناعة وهى وظائف الدفاع وعملية المحافظة على خلايا الدم ونسبها ونشاطها بالاضافة إلى الاشراف والتوجيه على الخلايا المنحرفة (السرطانية) .

تجاوب منظمة الأغذية والأدوية F. D. A. :

فى اليوم التاسع والعشرين من أكتوبر عام ١٩٨٥ تسلمت أول إستجابة من منظمة الأغذية والأدوية العالمية بالنسبة لموضوع استخدام المستحضر كعلاج للبواسير وقد أسميته (ستارويد) حيث أننى لم أفصح عن اسمه الحقيقى آنذاك لأننى كنت أحاول أن أجد طريقة لإعادة تقييمه كإستخدام جديد كعلاج للبواسير وقد لجأت أولا لمنظمة الأغذية والأدوية وذلك لتوافر الدواء كعشب وكمستحضر طبى فى شكل حبوب وكبسولات ومراهم وشاى أعشاب وعليه فإننى توقعت أن لديهم تاريخ وتفاصيل كثيرة عن هذه التركيبة أو يكون عليهم إثبات ذلك .

أيضا توافرت لدى حيرة كبيرة حيث أحد مستحضرات هذا النبات ويدعى ماديكاسول مع هيدركورتيزون بالاضافة للنيومايسين معا أى أنه مضاف إليه مضاد حيوى مع هيدركورتيزون (Madicassol With Hydrocortison and Neomycin) وهذا غير مفهوم حيث أن مادة النبات نفسه كافية لإحداث مفعول المضاد الحيوى والكورتيزون معا وبدون أعراضها الجانبية .

كل هذا أكد قناعتى بأن هناك الكثير وراء هذا النبات وعليه فقد أرسلت إلى (F.D.A.) لعلى أجد طريقى معهم .

ولقد ردوا علىّ بأنهم حولوا الموضوع للمعنيين به وهو مركز الأدوية والمواد الحيوية داخل منظمة الأغذية والأدوية فى مريلاند بالولايات المتحدة الأمريكية .

لعلى أضيف أن الاضطرابات فى جهاز المناعة تعتبر السبب الرئيسى لحدوث البواسير حيث أن الأوردة الموجودة فى هذه المنطقة تحيد عن مسارها مكونة نتوءا فى مكان ملاصق وتمتلئ بالدم الراكد ليتخثر ويزداد الضغط على الأنسجة الملاصقة مسببة آلاماً كبيرة وتهيج وتضخم مصحوب بإلتهابات والبواسير الداخلية توجد فى أربع درجات وفى أغلب الدرجات ينصح بإجراء جراحة ولكن مع هذا الدواء لا داعى لذلك .

وبما أن البواسير مع هذا الدواء تُعالج بتقوية جهاز المناعة كان لزاما علىّ أن أوجه جهدى لعلاج الأمراض المرتبطة بخلل فى جهاز المناعة .

لقد عالجت نفسى عام ١٩٧٥ مستخدما المستحضر كمرهم موضعيا وقد كانت نقطة البداية بدون جراحة أو آلام أو أعراض غير مرغوبة .

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES



Public Health Service

Food and Drug Administration
Rockville MD 20857

October 29, 1985

Mr. El Sayed Abd El Aleem Issa
El Noor Pharmacy
Jahra City, Kuwait

Dear Mr. Issa:

This acknowledges receipt of your letter, dated September 5, 1985, by the Food and Drug Administration's, International Affairs Staff, regarding your hemorroidal preparation STARHOID.

Since letters containing information such as yours, concerning drug products, are handled by the Food and Drug Administration's Center for Drugs and Biologics, we are referring your letter to them.

All future correspondence regarding STARHOID should be addressed to:

The Food and Drug Adminstration
Center for Drugs and Biologics, HFN-1
Room 13B45
5600 Fishers Lane
Rockville, Maryland 20857

We hope that this information is helpful.

Sincerely yours,

Donald Aronson

Donald Aronson
Acting African/Near East Desk Officer
International Affairs Staff
Office of Health Affairs

عشب سنتيلا أسياتيكا :

إنه من الممكن الآن القول فى الطب أن ١ + ١ = ٢

إننى وبوضوح أضع كل شئ عن هذا النبات ببساطة أمام كل الناس ولكل من هم أهل هذا المجال الطبى لتفهمه وإدراك مدى أهمتيه بقلب مفتوح وعقل كبير لمواجهة حقائق هذا الموضوع بموضوعية .

الصورة طبق الأصل لصفحتى ١٠٩ و ١١٠ من (Hand Book of Medicinal H.) وهو كتاب موجود بمكتبة الكونجرس الأمريكى يتضح فيهما ما يأتى :

سينتيلا :

هو نبات من عائلة الأمبليفرى النباتية وتستخدم منه الساق والأوراق سواء أكانت طازجة أو جافة وهو متوافر فى سوق الأعشاب تحت إسم (Fo.Ti.Tieng) فوتاى تينج أو جوتوكولا (Go Tu- Kola) فى شكل حبوب وكبسولات أو شاى عشبى .

يبدو أن النبات أثار حفيظة الأمريكيون أكثر من أى نبات آخر حيث أنهم استخدموه كمقوى كمزيد للحيوية من يوم لآخر ووجدوا فيه أنه يتغلب على الإحساس بالإجهاد وزيادة الحمل فى إجهاد الجسد والأعصاب .

معجزات Miracles :

فى وقت ندرت فيه المعجزات وذلك لمنافعه المذهلة التى لم تتحقق من قبل فى تاريخ الطب .

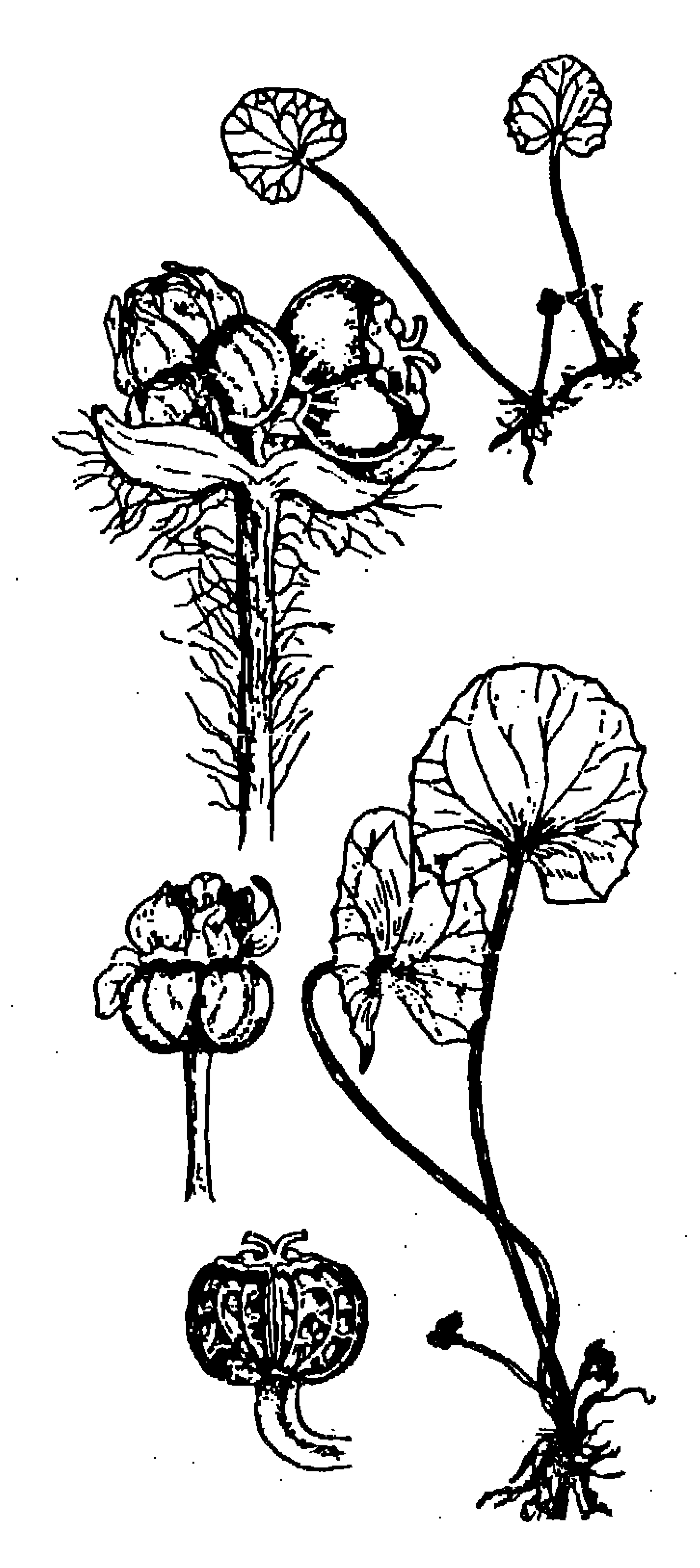
إكسير الحياة Elixirs of Life :

كلمة إكسير (Elixir) تعنى مشروب علاجى شافى فى شكل عصير أو مشروب سائل وعليه فإن إكسير الحياة (Elixirs of Life) تعنى الشراب الذى ينقذ الحياة المهددة بمرض عضال خطير وهذا يعنى أن المستحضر يجدد الآمال لحياة هؤلاء الناس الذين يحيون فى خطر فيُحيى لهم الآمال بحياة صحية طيبة .

صيدلية متكاملة (A. Whole Apothekary Shop) :

يوصف النبات فى هذا الكتاب بأنه صيدلية متكاملة مغطيا كل الأدوية التى لها تأثيرات شفاء لأمراض مختلفة وهذا يعطى الانطباع بأنه يعمل للشفاء جوهريا من المرض وهذا يؤدى ويقود إلى حل ألغاز الأمراض المستعصية .

78. *CENTELLA ASIATICA* (L.) Urb. (APIACEAE) — Gotu Kola, Fo Ti Tieng



One of the reported miracle "elixirs of life", Fo Ti Tieng (with gotu kola, ginseng, and goldenseal) seems to arouse more curiosity among American consumers than many other herbs. Since some scientists call it *Centella*, and others call it *Hydrocotyle*, many herbalists assume that two genera or species are involved. Modern research does not support such a contention. It is used as a cover crop in tea and rubber, but some farmers consider it more weed than cover crop. Although eaten, raw or cooked, in salads and curries, the leaves are also said to be insecticidal and to be used as fish poison. In the Philippines, leaves are eaten raw but more usually made into teas.[127] Chai recounts one story of the notorious herb tea "fo-ti-tieng", a trademarked name for a tea made up of gotu kola, cola, and meadowsweet, which was marketed out of England for some 40 years.[128] Mowrey[129] reports that another famous mixture of capsicum, ginseng, and gotu kola helped mice overcome the effects of fatigue-stress situations. He concluded that gotu kola and ginseng in combination seem to increase vitality from day to day, perhaps by decreasing the effects of stress on the endocrine system of the body.[129]

الوظائف الحيوية لجهاز المناعة المكتسبة :

١) ميكانيكية الدفاع عن الجسم ضد الإصابات الڤيروسية والميكروبية والفطرية حيث ميكانيكية التنظيم الدفاعى لجهاز المناعة تتغلب على الإضرابات التى تحدث من جراء تلك الإصابات .

٢) التغلب على إضطرابات مكونات ونسب ووظائف خلايا الدم (Hemostasis) : يقوم جهاز المناعة بتحقيق التوازن فى خلايا الدم ووظائفها ونشاطها لتمنع إنحراف أو أى خلل يحدث لتحقق النشاط المناعى فى منع تكون خلايا سرطانية أو إضطراب مناعى ذاتى .

كل الحالات المرضية التى عولجت باستخدام هذا العشب تقع تحت أحد هذين الدورين حيث أن جهاز المناعة فيها يفشل فى مواجهة الخلايا التى انحرفت كما فى الخلايا السرطانية (دور الاشراف والتوجيه) أو يصبح غير مهيئ لمواجهة الحالات المرضية الناتجة [أمراض المناعة الذاتية (Auto Immune Diseases)] .

إن علاج تلك الأمراض التى ذكرت فى (Hand Book of Medicinal Herbs) تعطى الإنطباع بالإحتياج إلى جهاز مناعى قوى للتخلص من الأمراض المرتبطة بإضطراب أو قصور فى الوظائف المناعية لجهاز المناعة .

إن أحد المواد الفعالة للنبات وهو بيتا كاروتين والذى له نتائج موعدة ومشجعة لدورة ضد سرطان الدم والسرطانات الأخرى فى المركز القومى الأمريكى للابحاث الطبية .

إن التأثير الخبيث الذى ذكر (Carcinogen Effect) يحمل كثير من الشكوك حيث أنه ذكر فى الكتاب أن العشب يعالج الأورام والسرطانات وهذا يعنى الكفة ترجع الدور الإيجابى لأن هناك تعارض أن يؤدى الدور البناء والهدام فى نفس الوقت ولهذا فإن السؤال الذى يطرح نفسه هو كيف أن الدواء يقضى على السرطان وفى الوقت نفسه يحدث العكس تماما ؟ .

كما ذكر أيضا أنه ليس هناك ما يثبت تماما فعاليته ودرجة أمانه كدواء .

الآن وبعد إثبات أنه بإستعمال الدواء يحدث زيادة متميزة فى الخلايا القاتلة الطبيعية لتحدث دورها النووى (أى بالشفرة) لترتيب وتقوية جهاز المناعة .

هذا الإثبات وقد تم فى معامل وزارة الدفاع الامريكية لأبحاث الأمراض المعدية والذى سيعرض فيما بعد هو أقصى برهان لفعالية الدواء وعدم وجود أخطار أو أعراض جانبية وآمن .

Described as representing "a whole apothecary shop", *Centella* is used as a restorative in both salads and teas. Gotu kola has been regarded as a treatment for leprosy. The carcinogen asiaticoside is "active in the treatment of leprosy," probably dissolving the waxy coating of the bacterium. Brazilians take the plant for uterine cancer.[42] It is also said to be useful for pruritis, sores, tuberculosis, and wounds.[33] In large doses the drug is said to be stupefying, narcotic, producing giddiness and sometimes coma.[1] In folk medicines it is used for abscesses, asthma, boils, bronchitis, cancer, cataracts, catarrh, convulsions, dropsy, dysentery, earache, elephantiasis, eczema, fever, gonorrhea, headache, hypertension, insanity, jaundice, kidney problems, leprosy, leucoderma, leucorrhea, liver, lungs, pleuritis, rheumatism, ribache, scrofula, skin diseases, spasms, syphilis, tuberculosis, tumors, ulcers, and urethritis.[1,22,37,40,42] Seeds are used for dysentery, headache, and fever. Perry notes that if a small quantity is eaten, it stimulates the appetite, aids digestion, and alleviates bowel trouble in children.[16] It is valued in cleaning and healing sores and ulcers and other skin ailments. In the Konkan of India, one or two leaves are given every morning to cure stuttering, and the juice is applied to skin eruptions. Ayurvedic medicine suggests the plant for anemia, asthma, biliousness, blood disorders, bronchitis, fever, inflammations, insanity, leucoderma, splenomegaly, thirst, and urinary discharges.[26] In Unani, it is used for asthma, bronchitis, dysuria (scalding), headache, hiccough, and inappetence. Decoctions of young roots are administered for hemorrhoids. Used as a poultice on sores and on joints pained with rheumatism. Hot juice of the roots is used to treat infected cuts. It is considered alterative, digestive, diuretic, refrigerant, restorative, and tonic. The leaf juice is employed in the Philippines for sclerotic wounds. The old report of Chinese LiChing Yun, who lived many years and had many wives and drank Fo Ti Tieng,[128] is responsible for many inquiries from people seeking the Fountain of Youth. Maybe LiChing Yun would have lived much longer and had more wives had he not drank the tea. Tyler concludes[37] "there is currently no evidence to support the use of gotu kola as a longevity promoter or to substantiate any of the other extravagant claims for revitalizing and healing . . . \ Substantive data on its safety and efficacy are simply nonexistent."

Nutritional analyses of the leaves reveal per 100 g: 34 calories, 89.3 g water, 1.6 g protein, 0.6 g fat, 6.9 g carbohydrate, 2.0 g fiber, 1.6 g ash, 170 mg Ca, 30 mg P, 3.1 mg Fe, 414 mg K, 6580 μg β-carotene, 0.15 mg thiamine, 0.14 mg riboflavin, 1.2 mg niacin, and 4 mg ascorbic acid.[21] Quisumbing quotes an earlier analysis of air-dried leaves:[127] 7.2% ether extract, 17.2% protein, 9.1% ash (1% P_2O_5; 1.5% Ca, 0.1% Fe_2O_3, etc.), 9.1% crude fiber, 4.6% reducing sugars, 2.0% nonreducing sugars, and 50.9% undetermined. He reported absence of cyanophoric glucosides, alkaloids, and saponins, with some resin, tannin, and volatile oil. It was uncommonly rich in vitamin B.[127] Sitosterol is found in the alcoholic extract of the herb along with a fatty oil consisting of the glycerides of oleic, linoleic, linolenic, lignoceric, palmitic, and stearic acids. Centoic acid ($C_{30}H_{48}O_6$) and centellic acid ($C_{30}H_4O_6$) have also been identified.[1] The glycoside madecassoid is antiinflammatory.[33] A bitter principle, vellarine, is present in the leaves and roots, along with pectic acids and resins.

Toxicity — The glycosides, asiaticoside and centelloside, have also been reported, and an alkaloid, hydrocotylin ($C_{22}H_{33}NO_8$). Asiaticoside is carcinogenic. Yet it is said to stimulate wound healing; it is also active against the tubercular bacillus. Some species are said to be poisonous to sheep. Under the name of *C. coriacea*, it has been reported to contain the poison hydrocyanic acid.[3] Tyler[37] notes two saponin glycosides with sedative activity, brahmoside and brahminoside. Morton[42] mentions, also, thankuniside, reporting that asiaticoside and methyl-5-hydroxy-3-6-diketo-23(or 24)-nor-urs-12-3nZ-28-oate cause consistent reduction of fertility in female mice.

وتأكيدا لما سبق فإننى أذكر هنا الأمراض التى عالجها العشب بنجاح :

(١) الضعف العام (General Weakness) (٢) الجزام (Liprosy) (٣) سرطان الرحم (Uterine Cancer) (٤) الحكة الشديدة بالجلد (Pruritis) (٥) التقرحات (Sores) (٦) السل الرئوى (Tuberclosis) (٧) الجروح (Wounds) (٨) الخراريج (Abscesses) (٩) الربو (Asthma) (١٠) الدمامل (Boils) (١١) الالتهابات الصدرية (Bronchitis) (١٢) السرطان (Cancer) (١٣) المياه البيضاء بالعين (Cataract) (١٤) التهابات الغشاء المخاطى للأنف والزور (Calarrh) (١٥) التشنجات (Convnlsions) (١٦) الأمراض التى يحدث فيها احتجاز الماء مثل فشل القلب وأمراض الكلية المزمنة (Dropsi) (١٧) التعنية والإسهال (Dysentry) (١٨) التهابات الأذن (Earache) (١٩) داء الفيل (Elephantiasis) (٢٠) حساسية الجلد (Eczema) (٢١) الحمى (Fever) (٢٢) السيلان (Gonorrhia) (٢٣) الصداع (Headache) (٢٤) ارتفاع ضغط الدم (Hypprtension) (٢٥) التهابات الصفراء (Jundice) (٢٦) مشاكل الكلية (Kidney Problems) (٢٧) خلل الخلايا الصبغية بالجلد (Leukoderma) (٢٨) الافرازات البيضاء والصفراء المهبلية (Lencorrhea) (٢٩) الكبد (Liver) (٣٠) الرئتين (Lungs) (٣١) التهاب الغشاء المغلف والمبطن للرئة (Pleuritis) (٣٢) الروماتيزم (Rheumatism) (٣٣) أمراض الجلد (Skin Diseases) (٣٤) التقلصات (Spasms) (٣٥) الزهرى (Syphilis) (٣٦) الأورام (Tumors) (٣٧) القرحات (Ulcers) (٣٨) التهاب المفاصل (Arthritis) (٣٩) يساعد على الهضم (Aids Digestion) (٤٠) يرفع اضطرابات الأمعاء (Alleviates Bowel Troubles) (٤١) يشفى اضطراب الكلام اللاارادى (Stuttering) (٤٢) الطفح الجلد (Skin Eruptions) (٤٣) فقر الدم (Anaemia) (٤٤) عسر الهضم وزيادة الغازات التى تؤدى الى صداع (Biliousness) (٤٥) أمراض الدم (Blood Disorders) (٤٦) الإلتهابات (Inflamations) (٤٧) العطش (Thirst) (٤٨) أمراض المجارى البولية (Urinary Disorders) (٤٩) صعوبة التبول (Dysurea) (٥٠) مشهى (Inappetane) (٥١) الكحة الشديدة (Hiccough) (٥٢) الجروح القطعية المتقرحة (Infected Cuts) (٥٣) الجروح الناتجة عن تصلب الشرايين (Sclerotic Wounds) (٥٤) البواسير (Hemorhoids).

مكتبة الكونجرس :

في أغسطس عام ١٩٨٤ قمت برحلة غير موفقة إلى باريس بفرنسا وبالضبط إلى شركة لاروش نافارو للأدوية (المنتج للمستحضر الدوائى ماديكاسول) لأبين لهم ما قمت به ربما أجد لديهم الدعم المناسب والتعاون الذى كان يمكن أن يتحقق لو قابلت مديرى الشركة المذكورة ولكن كانت هناك معوقات كى أقابلهم وقد خاب أملى فى ذلك وعليه صممت أن أواصل مسيرتى دون مساعدتهم .

متابعة للرسالة التى بعثت بها لمنظمة الأغذية والأدوية (F.D.A) تسلمت ردهم الخطاب الذى على اليسار من السيد هارولد ديفيز ضابط الأمان والتوافق بمركز الأدوية والحيويات بمنظمة الأغذية والأدوية وقد تسلمت الرسالة فى مارس ١٩٨٦ رغم أنها بتاريخ ٧ يناير من نفس العام .

لقد أسفت لسوء الفهم حيث أن إحتياجى لم يكن السعى لتسويق الدواء بأمريكا لأن ليس لى الحق فى ذلك ولكنى كنت أريد دعمهم لأفكارى إما بعمل تقييم جديد للدواء أو إمدادى بكل ما هو متاح لديهم من معلومات فى مخازن المعلومات عندهم عن الدواء ، فطلبوا منى براهين قوية على أن الدواء فعال وآمن .

لقد طلبوا منى الوفاء بعدة متطلبات والتى لا أستطيع الوفاء بها ولهذا فقد وجهت مجهوداتى تجاه تسجيل بحثى وأفكارى بمكتبة الكونجرس لأنه يصبح تسجيل على المستوى العالمى حيث أوحى إلىَّ بهذا التوجه السيد فرج شوقى وهو من العاملين فى (F.D.A) لأنه سبق له تسجيل أعمال له .

بمناسبة الكلام عن الشركة المنتجة فقد تغير إسمها إلى معامل سينتكس (Syntex Laboratories) فيما بعد ذلك بعدة سنوات .



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Rockville MD 20857

El Sayed Abdul Aleem Salih
Kuwait - Jahra City
EL NOOR Pharmacy

Dear Mr. Abdul Aleem Salih:

Thank you for your January 7, 1986 letter asking about your hemmordoidal preparation which you wish to market here. I regret the delay in response, due to a heavy workload and an office relocation.

There is no need to visit this agency in order to gain marketing approval. As I stated in my previous letter, you only need to send us a copy of your intended labeling (in English). We will then advise you whether you may market your preparation here. Please address your letter with the labeling to: OTC Compliance Branch, HFN-312, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857. That office will respond to you directly.

As you may be aware, the FDA instituted a massive review of the active ingredients of all nonprescription drugs. The nature and scope of the review are described in the enclosure. Please note that the OTC review is divided into three phases: an advance notice of proposed rulemaking, a proposed rule (tenative final monograph), and a final rule (final monograph). The enclosed proposed monograph is only at the first phase. The final monograph will be published at some future date. Changes from the Panel's recommendations may yet occur.

We appreciate your interest.

Sincerely yours,

Harold Davis

Harold Davis
Consumer Safety Officer
Division of Regulatory Affairs (HFN-360)
Office of Compliance
Center for Drugs and Biologics

Enclosures

التسجيل الأول :

في نهاية شهر مايو عام ١٩٨٧ كانت أول زيارة لي للولايات المتحدة الأمريكية للحصول على معلومات عن كيفية التسجيل في مكتبة الكونجرس وقد وجدت وبعد مقارنتها مع تسجيل براءة الاختراع في مكتب البراءات بمدينة كريستال سيتي بولاية ڤريچينيا وجدت أن تسجيل الكونجرس يتوافق لتسجيل عملي أكثر حيث أن الكونجرس يقوم بتسجيل الإكتشافات والأعمال الأدبية وقد سبق للبروفيسور مونبلية بتسجيل إكتشافه لڤيروس الإيدز (H.I.V. Virus) في مكتبة الكونجرس .

وفي ديسمبر من نفس العام تم أول تسجيل بمكتبة الكونجرس عن إكتشافي لاستخدام جديد للدواء المعني وكان العنوان (تنمية جهاز المناعة المكتسبة مثاليا بالاستخدام الجديد للدواء المستخلص من نبات السنتيلا أسياتيكا) .

(The ideal Development of the Acquired immune system by the use of the drug extracted from centilla Asiatica plant) .

والعنوان البديل كان الاستخدام الجديد لدواء الماديكاسول للحث على تخليق مادة الإنترفيرون الحيوية داخل الجسم .

(The new use of madicassol for induction of interferon's Biosynthesis endogeneously) .

وكانت حيثية المؤلف هي توافر كمية كافية من الإنترفيرون تكفي لمواجهة الأمراض المختلفة .

لقد تم التسجيل للإكتشاف وعلى أنه عمل أدبي (حماية أدبية) في هذا التسجيل تنبأت بإمكانية علاج مرض الإيدز حتى يكون مدخلا لعلاج الأمراض المستعصية التي لم تعالج من قبل بالإضافة للأمراض الإعتيادية .

CERTIFICATE OF COPYRIGHT REGISTRATION



OFFICIAL SEAL

This certificate, issued under the seal of the Copyright Office in accordance with the provisions of section 410(a) of title 17, United States Code, attests that copyright registration has been made for the work identified below. The information in this certificate has been made a part of the Copyright Office records.

REGISTER OF COPYRIGHTS
United States of America

FORM TX
UNITED STATES COPYRIGHT OFFICE

REGISTRATION NUMBER
TXu 316 240

TX TXU

EFFECTIVE DATE OF REGISTRATION
DEC 14 1987
Month Day Year

DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE. IF YOU NEED MORE SPACE, USE A SEPARATE CONTINUATION SHEET.

1

TITLE OF THIS WORK ▼
THE IDEAL DEVELOPMENT OF AQUIRED IMMUNE SYSTEM BY THE USE OF THE DRUG EXTRACTED FROM CENTELLA ASIATICA PLANT ..

PREVIOUS OR ALTERNATIVE TITLES ▼
THE NEW USE OF MADICASOL FOR INDUCTION OF INTERFERONS BIOSYNTHESIS ENDOGENOUSLY

PUBLICATION AS A CONTRIBUTION If this work was published as a contribution to a periodical, serial, or collection, give information about the collective work in which the contribution appeared. Title of Collective Work ▼

If published in a periodical or serial give: Volume ▼ Number ▼ Issue Date ▼ On Pages ▼

2

a NAME OF AUTHOR ▼ EL SAYED ABDUL ALEEM SALIH ISSA
DATES OF BIRTH AND DEATH Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"? ☐ Yes ☒ No
AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE Name of Country: OR { Citizen of ▶ EGYPT / Domiciled in ▶ "
WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK Anonymous? ☐ Yes ☐ No Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of the material created by this author in which copyright is claimed. ▼
AVAILABILITY OF ENDOGENOUS INTERFERONS SUFFICIENTLY TO COMBAT VARIOUS DISEASES

b NAME OF AUTHOR ▼
DATES OF BIRTH AND DEATH Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"? ☐ Yes ☐ No
AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE Name of country: OR { Citizen of ▶ / Domiciled in ▶
WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK Anonymous? ☐ Yes ☐ No Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of the material created by this author in which copyright is claimed. ▼

c NAME OF AUTHOR ▼
DATES OF BIRTH AND DEATH Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"? ☐ Yes ☐ No
AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE Name of Country: OR { Citizen of ▶ / Domiciled in ▶
WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK Anonymous? ☐ Yes ☐ No Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of the material created by this author in which copyright is claimed. ▼

NOTE
Under the law, the "author" of a "work made for hire" is generally the employer, not the employee (see instructions). For any part of this work that was "made for hire" check "Yes" in the space provided, give the employer (or other person for whom the work was prepared) as "Author" of that part, and leave the space for dates of birth and death blank

0127716451

3

YEAR IN WHICH CREATION OF THIS WORK WAS COMPLETED This information must be given in all cases. 1986 ◀ Year
DATE AND NATION OF FIRST PUBLICATION OF THIS PARTICULAR WORK Complete this information ONLY if this work has been published. Month ▶ Day ▶ Year ▶ ◀ Nation

4

COPYRIGHT CLAIMANT(S) Name and address must be given even if the claimant is the same as the author given in space 2.▼
EL SAYED ABDUL ALEEM SALIH ISSA
16 ABDUL GELEEL STREET #10
HAMAMAT EL KOBA . CAIRO . EGYPT. T. 2566944

See instructions before completing this space

APPLICATION RECEIVED MAR 22 1988
ONE DEPOSIT RECEIVED
TWO DEPOSITS RECEIVED DEC 14 1987
REMITTANCE NUMBER AND DATE
DO NOT WRITE HERE OFFICE USE ONLY

TRANSFER If the claimant(s) named here in space 4 are different from the author(s) named in space 2, give a brief statement of how the claimant(s) obtained ownership of the copyright.▼

MORE ON BACK ▶ • Complete all applicable spaces (numbers 5-11) on the reverse side of this page. • See detailed instructions. • Sign the form at line 10.

DO NOT WRITE HERE
Page 1 of 2 pages

الماديكاسول مضاد للإيدز :

هذا الرد الذى وصلنى فى الرابع عشر من يناير عام ١٩٨٨ رداً على رسالتى إلى السيد هارولد ديفيز عرضت عليه ما وصلت إليه من إستخدام الدواء كمضاد للإيدز ولكنه أيضا طلب براهين جوهرية على فعالية الدواء وأمانه كمضاد للإيدز و بعد فترة وجيزة من هذا الرد استلمت تلك البراهين أن الدواء المعنى له نشاط لزيادة الخلايا القاتلة الطبيعية مثبتا بمستندات من معاهد وزارة الدفاع الأمريكية لأبحاث الأمراض المعدية بولاية ميريلاند الأمريكية .

وحيث أنه معروف طبيا أن الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K. Cells) تحدث أثراً مباشراً على الخلايا المصابة والخلايا التى بها ورم وهذا الدور لا يتطلب أن تظهر علامات الإصابة على سطح تلك الخلايا المصابة وهذا أهم وأسرع دور للخلايا القاتلة الطبيعية وهو دور إبتدائى سريع لقتل الخلايا المصابة أو المتورمة فيدمرها مباشرة .

ثم تقوم بدور مشابه لما تقوم بها الخلايا الليمفاوية T(Lymphocyte T. Cell) أى دور غير مباشر ولكن متخصص حيث يلزم وجود الإشارات المرضية على سطح الخلايا المصابة أو المتورمة (الحميدة والخبيثة) .

هذين الدورين للخلايا القاتلة التى فى حالة زيادة متميزة يؤكد أن الدواء له تأثير عام ضد الخلايا المصابة بالڤيروسات وأيضا ضد الخلايا المنحرفة المتورمة (ورم حميد أو ورم خبيث) .

ليس هناك أعراض جانبية نتيجة للضبط الشفرى المتميزة به الخلايا القاتلة الطبيعية لباقى خلايا الدم وبصفة خاصة خلايا جهاز المناعة كجزء من الدم ولهذا فهى المسئولة عن عدم وجود أعراض جانبية .





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
Rockville MD 20857

January 14, 1988

El Sayed. A. Issa
16 Abdul Geled Street # 10
Hamamat EL Koba - Cairo
EGYPT · T. 2566944

Dear Mr. Issa:

Thank you for your recent letter asking about Madicasol, extracted from Centilla asiatica for treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

As we pointed out in our previous letter to you, substantial scientific evidence demonstrating safety and effectiveness must be submitted to this agency before any drug can be approved for marketing in this country. For your information, we are enclosing some material that should be helpful.

Sincerely yours,

Harold Davis
Consumer Safety Officer
Division of Regulatory Affairs (HFN-365)
Office of Compliance
Center for Drug Evaluation and Research

Enclosures

تمهيد للنظريـــة :

تمهيـداً لنظرية النمـاء الإنتيروفيروني الطبيعيـة (The Eutrophic Interferon's Theory) يفضل دراسة الناحية التشريحية و الوظيفية لخلايا الفيبروبلاست (Fibroblast Cells) .

فهي عبارة عن خلايا مغزلية الشكل عند تصويرها بالميكرسكوب الإلكتروني (مقطع طولي) والبـروزات السيتـوبلازمية رقيقـة وتظهـر الخلايا متـوازية مغلـفة بداخلها أليـاف الكولاچين (Collagen Fibres) وألياف مرنة (Elastic Fibres) والنواة بيضاوية حويصلية الشكل والسيتوبلازم لايمكن تمييزه إلا في مرحلة بداية تكوين النسيج الحبيبي الحي(Granulation tissue) أثناء عـملية التنظيم الشـفـائي (Organization Process) وقبل تكوين الأليـاف داخل الفيبروبلاست (Fibroblast)

عملية التنظيم الشفائي (Organization Process) هي عملية تحويل الخلايا الغيرحية أو الخاملة إلى خلايا النسيج الحبيبي (Granulation tissue) .

وعلية فإن خلايا الفيبروبلاست هي الخلايا المسؤولة عن تكوين النسيج الحي .

الصورة بالصفحة اليسرى تظهر جزء متجلط من الدم وقد تكون به النسيج الحبيبي الحي(Granulation tissue) .

خلايـا الفيبـروبـلاست (Fibroblast) هـو اسم الخلايا النشطة وهي المسؤولة عن إنتاج الأليـاف الكولاچينية والمواد الأسـاسيـة لحيويتـها وتسمى أيضا خلايا النسيج الحيوي الضام (Comective Tissue Cells) . بينما فيبروسيت (Fibrocyte) هو إسم الخلايا وهي في حاله خمول أو غير حية .

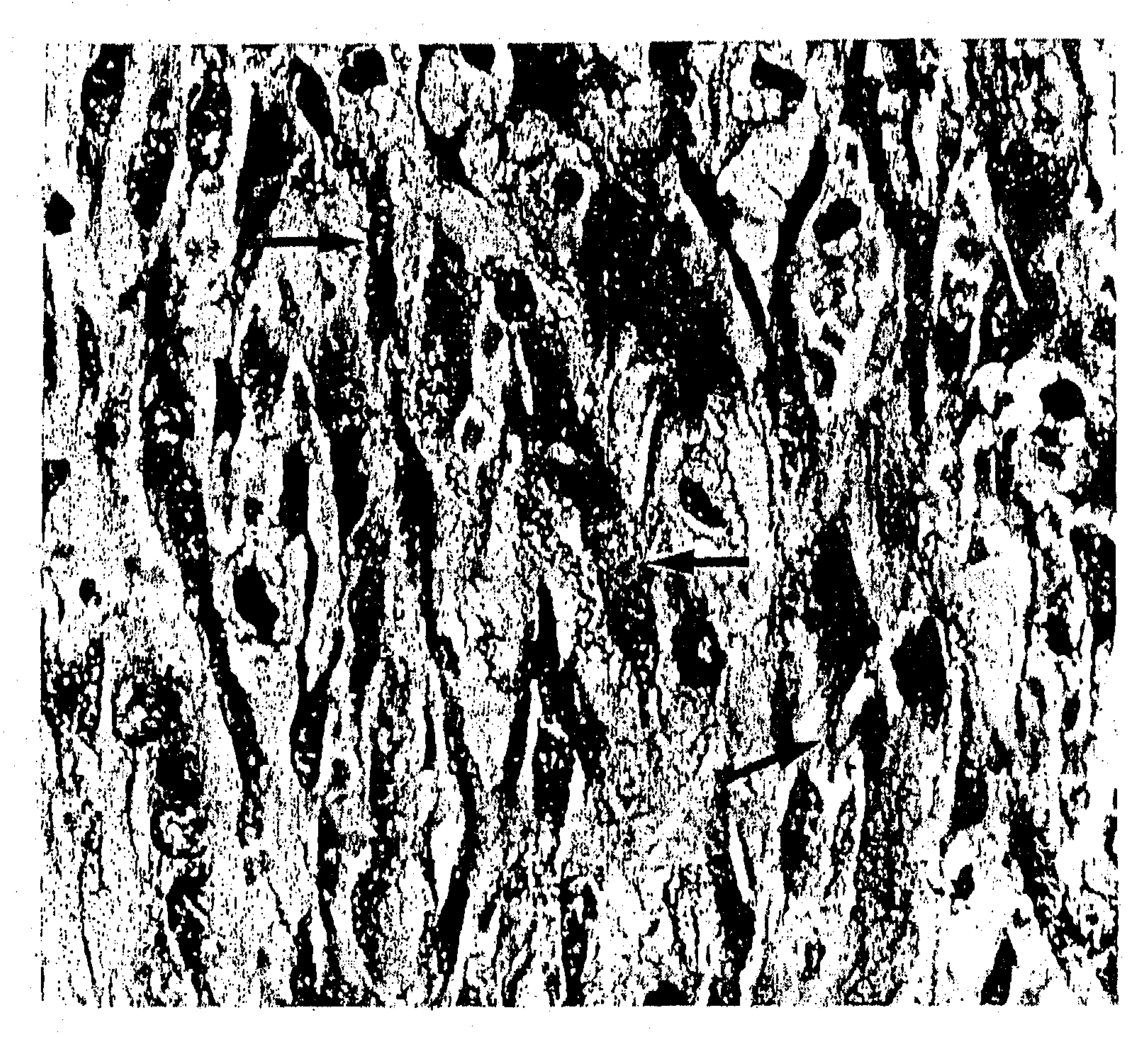
وتتم عملية التنظيم الشفائي كما يلي :

تنشيط خلايا الفيبروست بأن تنتفخ ثم تنقسم إلى خلايا الفيبروبلاست النشطة والتي تقوم بإنتاج مواد أساسية سكرية لحيوية الخلايا تسمى ميوكوبولي ساكارايد .(Mucopoly Sacharide) ثم تقوم بإنتاج مادة الكوالچين الحيوية (Collagen) وذلك عندما تصبح الفيبروبلاست مكتملة القطبين .

مايمكن إضافته لما سبق هو أن خلايا الفيبروبلاست النشطة تقوم بتحضير تكوين حالة الهيم أجلوتنيشن (Hemagg lutination) أي تسلق كرات الدم الحمراء فوق بعضها وحيث أن هذه الحالة هي أحد الحوافز الطبيعية الأساسية للحث على إنتاج الإنترفيرون طبيعيا داخل الجسم ولقد تم من خلايا أبحاث كبرى تمت في الولايات المتحدة الأمريكية وأثبتوا الحث الإنتاجي لخلايا الفيبوبلاست لإنتاج الانترفيرون (الرصاصة السحرية) .

ويستمر بعد ذلك إنتاج الإنترفيرون بإستعمال الدواء ثم يقل وجود الفيبروبلاست ويقل إنتاجه للإنترفيرون ويتحول الفيبروبلاست إلى الأقل حيوية (الفيبروسيت) تدريجيا وحتى تمام الشفاء .

Fig. 3.14 Fibroblasts ×545X2



This tissue is from the edge of an organizing blood clot in a developing corpus luteum of the ovary. (Organization is the process of converting non-living tissue into living connective tissue.)

The name fibroblast is used for the specific connective tissue cell which is responsible for the manufacture of both the collagen fibres and ground substance of connective tissue. Fibrocyte is used to denote the same cell in a resting, or less active phase. The fibroblast is usually spindle-shaped on longitudinal section with thin cytoplasmic processes which lie parallel and also envelop the collagen fibres. The nucleus is oval and vesicular.

The cytoplasm is not easy to distinguish from the fibres on routine haematoxylin- and eosin-stained sections, but shows up on electron microscopy. It is seen by light microscopy when young granulation tissue occurs in the process of organization, before fibre formation takes place (*arrows*). As well as collagen fibres, fibroblasts are also thought to form elastic fibres and connective tissue ground substance.

It has been suggested that this form of fibroblast has features common to smooth muscle cells and the name myofibroblast is used to indicate this. The contraction of scar tissue is thought to be related to the contractile properties of such cells.

التسجيل رقم ٣٢٢١٥٤

التسجيل الثانى بمكتبة الكونجرس بتاريخ الثالث عشر من مايو عام ١٩٨٨ يحمل بعض التعديلات بالنسبة للكتاب الأول وأهمها ظهور (نظرية الإنماء الإنتيرفيرونى الطبيعية) للعلاج باستخدام نبات السنتيللا اسياتيكا أو مستخلصاته .

نظرية الإنماء الإنتيرفيرونى الطبيعية :

تنص نظرية الإنماء الإنتيرفيرنى (Eutrophic Interferon's Theory) للعلاج على أنه باستخدام مستحضرات نبات السنتيللا أسياتيكا إما موضعيا أو دوريا فربما تزيد من نشاط خلايا الفيبروبلاست فى الخلايا المصابة أو الأنسجة المدمرة والذى يسمى قبل تنشيطه فيبروسيت مما يقود إلى عملية التحول فى كريات الدم الحمراء تتسلق فوق بعضها لتكون الباعث والمحفز لتخليق مادة الإنتيرفيرون الحيوية (الرصاصة السحرية) فتتحوك الخلايا المصابة إلى مصانع لإنتاج الانتيرفيرون.

وكنتيجة لوجود تلك المادة واستمرار إنتاجها يحدث تأثيرها الشفرى الفارماكولوچى وأهمها إنتاج الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K. Cells) ويزيدها بصورة مميزة .

وحيث أن مادة الإنتيرفيرن (الرصاصة السحرية) مَخلقة يتأثر الدواء داخل الجسم إذن فهى متوافقة مع خلايا الجسم فلا تتكون لها أجسام مضادة ولا تتكسر ولا يقل تركيزها فتصل إلى مكان عملها فى تركيز كامل لتعطى مفعولها كاملا على عكس لو أن هذه المادة حقنت إلى داخل الجسم .

إن الدراسات الطبية المعملية تؤكد أنه يمكن قياس الزيادة فى نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية بتأثير الإنتيرفيرون بسهولة وذلك باستغلال مقدرة تجمعات الخلايا الليفاوية أن تحلل (KR^{51}) المميزة بشريا بـ (K562 Cells) فى الخلايا الحية . . . . إلخ .

CERTIFICATE OF COPYRIGHT REGISTRATION



OFFICIAL SEAL

This certificate, issued under the seal of the Copyright Office in accordance with the provisions of section 410(a) of title 17, United States Code, attests that copyright registration has been made for the work identified below. The information in this certificate has been made a part of the Copyright Office records.

REGISTER OF COPYRIGHTS
United States of America

FORM TX
UNITED STATES COPYRIGHT OFFICE

REGISTRATION NUMBER

TXu 322 154

TX TXU

EFFECTIVE DATE OF REGISTRATION

1 3 MAY 1988

Month Day Year

DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE. IF YOU NEED MORE SPACE, USE A SEPARATE CONTINUATION SHEET.

1

TITLE OF THIS WORK ▼
THE IDEAL DEVELOPMENT OF AQUIRED IMMUNE SYSTEM CELLS BY THE NEW USE OF CENTILLA ASIATICA PLANT OR IT's EXTRACTS.

PREVIOUS OR ALTERNATIVE TITLES ▼
EUTROPHIC INTERFERONS THEORY OF CURE BY CENTELLA ASIATICA PLANT OR IT's EXTRACTS.

PUBLICATION AS A CONTRIBUTION If this work was published as a contribution to a periodical, serial, or collection, give information about the collective work in which the contribution appeared. **Title of Collective Work ▼**

If published in a periodical or serial give: Volume ▼ Number ▼ Issue Date ▼ On Pages ▼

2

a **NAME OF AUTHOR ▼**
EL SAYED ABDUL ALEEM SALIH ISSA

DATES OF BIRTH AND DEATH Year Born ▼ 1951 Year Died ▼ —

Was this contribution to the work a "work made for hire"? ☒ Yes ☐ No

AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE Name of Country
OR { Citizen of ▶ EGYPT / Domiciled in ▶ EGYPT

WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK
Anonymous? ☐ Yes ☐ No
Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions.

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of the material created by this author in which copyright is claimed. ▼
AVAILABILITY OF SUFFICIENT ENDOGENOUS INTERFERONS TO COMBAT VARIOUS DISEASES

NOTE
Under the law, the "author" of a "work made for hire" is generally the employer, not the employee (see instructions). For any part of this work that was ...

b **NAME OF AUTHOR ▼**

DATES OF BIRTH AND DEATH Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"? ☐ Yes ☐ No

AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE Name of country
OR { Citizen of ▶ / Domiciled in ▶

WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK
Anonymous? ☐ Yes ☐ No
Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions.

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of the material created by this author in which copyright is claimed. ▼

NAME OF AUTHOR ▼

DATES OF BIRTH AND DEATH Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"? ☐ Yes ☐ No

AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE Name of Country
OR { Citizen of ▶ / Domiciled in ▶

WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK
Anonymous? ☐ Yes ☐ No
Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions.

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of the material created by this author in which copyright is claimed. ▼

3

YEAR IN WHICH CREATION OF THIS WORK WAS COMPLETED This information must be given in all cases.
1986 ◀ Year

DATE AND NATION OF FIRST PUBLICATION OF THIS PARTICULAR WORK Complete this information ONLY if this work has been published.
Month ▶ Day ▶ Year ▶ ◀ Nation

4

COPYRIGHT CLAIMANT(S) Name and address must be given even if the claimant is the same as the author given in space 2.▼
EL SAYED ABDUL ALEEM SALIH ISSA
70 SHERMAN PLACE, JERSY CITY, NEW JERSY, 07307
U.S.A.

See instructions before completing this space.

TRANSFER If the claimant(s) named here in space 4 are different from the author(s) named in space 2, give a brief statement of how the claimant(s) obtained ownership of the copyright.▼

DO NOT WRITE HERE / OFFICE USE ONLY
APPLICATION RECEIVED MAY 13, 1988
ONE DEPOSIT RECEIVED
TWO DEPOSITS RECEIVED MAY 13, 1988
REMITTANCE NUMBER AND DATE

MORE ON BACK ▶ • Complete all applicable spaces (numbers 5-11) on the reverse side of this page. • See detailed instructions. • Sign the form at line 10.

DO NOT WRITE HERE

Page 1 of 2 pages

لقد وجد أن الخلايا وحيدة النواة (Mono nuclear cells) مثل (.N.K.c) يزداد قدرتها على تحليل الخلايا المصابة في وجود الإنتيرفيرون (ألفا وبيتا وچاما) .

وهذا يعنى أنه لكى تزداد الخلايا القاتلة الطبيعية لابد من وجود الإنترفيرون (.I.F.N) .

مؤتمر الإيدز عام ١٩٨٨ :

عقد مؤتمر الإيدز العالمي في القاهرة بفندق هيلتون رمسيس وأتذكر أنني كنت أول المشاركين بالتسجيل بالإسم قبل إنعقاده بتسعة أشهر ولقد تقابلت خلال المؤتمر بالدكتور ميكائيل شيريجوز وهو كان يشغل نائب مدير معامل أبحاث وزارة الدفاع الأمريكية لأبحاث الأمراض المعدية (USAMRILLD) وقد عرضت عليه بعض المستندات التي بحوزتي وقد أخذت منه وعداً بأن يَجرى إختبارات الإيدز على المستحضر كمضاد لڤيروس الإيدز .

بعد المؤتمر بثلاثة أشهر تقابلت معه بواشنطن وحيث وجدت منه كرم الضيافة وترحيب حار والذى أثر فيّ كثيرا حيث أبدى مساعدته إكراما لى ولكنى وعدته أنه إذا ثبتت أفكارى وبحثى فإننى أعتبره شريك لى .

لقد أخذ منى المستحضر في شكل بودرة والبحث (صورة منه) رغم أننا جلسنا في جلسة علمية مع بعض الأساتذة بالمعهد القومى الأمريكى للأبحاث الطبية في (Pethesda) بشيشدة بولاية ميريلاند الأمريكية وأبدو جميعا عدم إقتناعهم بأفكارى ومعهم الدكتور ميكائيل نفسه ولكنه تمسك بأن يضعه فى قائمة الأدوية المعدة لأبحاث الإيدز فقلت له أننى لا أريد أكثر من ذلك .

وقد أعطى الدواء رقم (A.V.S 4597) وقد طال الوقت بعد عودتى للقاهرة دون إستلام أى رسالة منه فاتصلت به هاتفيا وعلمت أنه وجد صعوبة فى إذابة الدواء الذى هو عبارة عن حبوب مطحونة فى شكل بودرة وعليه فقد أرسلت إليه الدواء فى شكل سائل (أمبولات) فأرسل لى هذه الرسالة معربا عن تقديره لحالة الأمبولات السائلة ثم قام بعرضها وإعدادها للتقييم والبحث تحت رقم (A.V.S.5028) .



DEPARTMENT OF THE ARMY

U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND 21701-5011

August 17, 1988

REPLY TO
ATTENTION OF:
Deputy for Science

Dr. El Sayed A. Issa
16 Abdul Gelel Street
Hamamat El Koba
#10 Cairo, Egypt

Dear Dr. Issa:

It was a pleasure hearing from you through Lieutenant Colonel Abdelmotal. The ampoules were received in good order and they will be helpful in overcoming the problem of solution.

The drug is scheduled for testing and I will send you the data as soon as they become available.

I hope you enjoyed your stay in Washington.

With best regards,

Sincerely,

Michael A. Chirigos

Michael A. Chirigos, Ph.D., D.Sc.
Deputy for Science

ميكائيل شيريجوز :

دكتور ميكائيل شيريجوز قد أرسل هذا الخطاب فى الثامن من سبتمبر ١٩٨٨ ومعه أرسل تفاصيل البدء فى إجراء الأبحاث الخاصة بالدواء والترتيبات التى تم إعدادها مع إختصار للخطوات والتجارب التى سوف تتم فى جدول البحث الذى سوف يعرض تاليا فلقد بدأ بالوفاء بوعده والحقيقة لم يوضح لى ما قام به من مجهودات أخرى لأن موضوع كهذا يعتبر صعب ولكن قد اتضح فيما بعد أن البحث قد تم فى معهد آخر تحت كفالة وزارة الدفاع الأمريكية وقد تم كل هذا دون إتفاق رسمى بيننا ولكن بالإلتزام الأخلاقى .

ويجدر الإشارة للدور الكبير الذى قام به مدير البرنامج الدكتور إدوارد ستيفن فى هذا الخصوص ولا أشك فى أن دوره كان كبيرا لتحقيق البداية فى إجراء البحوث ولم يضع أى تكليف.

لا شك فى فى أن لهم تقدير كبير فى نفسى وإننى أعتبر الدكتور ميكائيل شريك لى لما قام به وتقديرا لشخصه الكريم .



DEPARTMENT OF THE ARMY
U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND 21701-5011



IN REPLY REFER TO

September 8, 1988

Deputy for Science

Dr. El Sayed A. Issa
Cairo University
16 Abdul Gelel Street
Hamamat El Koba
#10 Cairo, Egypt

Dear Dr. Issa:

This letter is to acknowleage the receipt of the compounds you sent to us for testing and to thank you for sending the compounds.

The data sheets attached show all the information we presently have on the said compounds. Test data will be reported chronologically as the become available on future data sheets.

Should you have any questions or comments, please feel free to contact me at the above address or Dr. Edward Stephen at (301) 874-5534.

Best regards,

Sincerely,

Michael A. Chirigos, Ph.D., D.Sc.
Deputy for Science

cc: Edward L. Stephen, DVM
Program Manager

USAMRIID

Antiviral Drug Screening Program

04/11/89

STRUCTURE	SUBMITTER	CTR NO	AVS NO
NO STRUCTURE	01082.01		AVS-004597
	DATE RECD	AMT RECEIVED [mg]	MOL WT (au)
	88-04-14	31500.00	

HANDLING/STORAGE

SOLUBILITY

STABILITY

ALT NAME

COMPOUND NAME

MADECASSOL

SCREEN INSTRUCTION

PRIORITY=PT>VEE>YF>KHF>PIC>JE>SF>VV>AD2>VSV

IN VIVO TOXICITY [mg/kg]

HOST	VR	RTE	LD50	MTC	LAB	PR	DATE

IN VITRO SCREEN [ug/ml]

VIR	VR	VR+	ID50	CELL	MTC	TI	TI+	LAB	PRT	DATE
HIV			0	MT-2	> 100	0		SO		88 11 17

IN VIVO SCREEN [Dose = mg/kg]

VIR	HST	VR	VR+	DOSE	MTC	VEH	RTE	D	TOX	SP	L	PR	DATE

مضاد لنشاط ڤيروس الإيدز :

النتيجة الأولى التى تحققت فى معامل وزارة الدفاع الأمريكية هو أن الدواء يقضى على حوالى ٢٥٪ من ڤيروس الإيدز وإننى إذ أعتبر هذه النسبة لا تعبر عن القوة الحقيقة للدواء إلا أننى أعتبرها موعدة ومشجعة لوقارناها مع أى دواء آخر والذى يؤثر بطريقة مباشرة فيصيب الخلايا المصابة والسليمة فى آن واحد بينما الدواد المعنى يؤدى دوره عن طريق الحث الذاتى فهو يقتل الخلايا المصابة فقط .

فقد عرفنا من قبل أن الدواء يحول خلايا الفيبروسيت الخاملة إلى خلايا الفيبروبلاست النشطة والتى تحث على احداث هيم أجلوتنليشن (Hemagglutination) {تسلق كرات الدم الحمراء على بعضها بالقرب من الخلايا المصابة مما يحفز ويحث على تخليق الإنترفيرون (الرصاصة السحرية)} فى نفس الخلايا المصابة أو القريبة منها ويتبع ذلك إحداث الإنترفيرون لأنشطته الشفرية النووية وأولها هو زيادة الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K. Cells) .

الخلايا القاتلة الطبيعية تحدث قتل مباشرة للخلايا المصابة حتى وإن لم تظهر عليها إشارات أنها خلايا مصابة ثم يقوم نوع آخر منها بعملية قتل غير مباشر بعد أن تكون قد ظهرت الإشارات على سطح الخلايا المصابة فتقتلها بعد التعرف عليها وبالتالى فهى تكشف الڤيروس والخلايا المصابة وتقضى على كل الحيل لإخفاء نفسها يتبع ذلك أن تحفز باقى جهاز المناعة وخلاياه للقيام بدوره بفعالية بعد أن تقوم بدورها الآخر فى زيادة إنتاج الخلايا المناعية الأخرى من النخاع العظمى (Stem Cells) .

من هنا يتضح أن نسبة ٢٥٪ هى نسبة قليلة جدا بالنسبة للحقيقة ولقد وضحت بعض الأسباب والباقى فى الصفحة التالية .

من المعروف عن ڤيروس الإيدز أنه يقلل ويحد من المناعة المكتسبة وبالتالى المناعة الذاتية لدرجة كبيرة حتى يصبح الجسم معرض بشدة لكل الميكروبات النهازة للفرص فتسبب التهابات متعددة بالإضافة إلى كل أنواع السرطانات وخاصة نوع نادر يسمى كابوسى ساركوما (Kaposi Sarcoma) بالإضافة للاصابات الفطرية الخطيرة .



DEPARTMENT OF THE ARMY
U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND 21701-5011



IN REPLY REFER TO

March 31, 1989

Deputy for Science

Dr. El Sayed A. Issa
Hamamat El Koba
Apartment #10
16 Abdul Gelel Street
Cairo, Egypt

Dear Dr. Issa:

Enclosed please find results of the antiviral activity screening on compounds submitted by you to the U.S. Army's National Cooperative Drug Discovery Group. The data enclosed summarize the results of the screening done to date on AVS-4597. You will receive an updated summary as additional screening results are made available on your compounds.

Correspondence regarding the evaluation of your compounds or the interpretation of screening results should be addressed to me or to Dr. Edward L. Stephen at P.O. Box 248, Monrovia, Maryland 21770, or you may call (301) 874-5533.

Sincerely,

Michael A. Chirigos

Michael A. Chirigos, Ph.D., D.Sc.
Deputy for Science

Enclosure

cc: Edward L. Stephen, DVM
Antiviral Testing and Evaluation

P.S: We plan to run more tests in the near future.

النسبة ١٦ – ٢٥ ٪ غير دقيقة :

بعد إجراء التجارب بتركيزات متدرجة فى المعامل إستطاع الباحثون الحصول على هذه النتيجة ورغم أنها لم تتوافر لأى دواء آخر فهى تعتبر لا تمثل الحقيقة لأنهم تصوروا أنه عندما حدث تغيير فى حيوية الخلايا أن هذا التغيير خطير وعليه فهم أوقفوا التجارب عند هذه النقطة والتى أعتبرها أنا نقطة البداية للدواء كى يبدأ عمله لأن هذا التغيير الذى حدث هو تغيير حميد وهو الباعث الطبيعى الأساسى لإنتاج الإنترفيرون (الرصاصة السحرية) وللدلالة على ذلك فإن التدرج فى تغيير حيوية الخلايا عند ٩٣٪ إلى ١٠٠٪ أى نسبة ٧٪ فقط وعندها ظهرت تأثيرات الدواء على ڤيروس الإيدز بنسبة (١٦ - ٢٥) ٪ والمطلوب كما أعتقد الثبات عند نقطة ١٠٠٪ تغيير بالنسبة لحيوية الخلايا حتى يكون هناك إستمرارية فى إنتاج الإنترفيرون ليستمر فى احداث تأثيراته الحيوية .

وهناك تناقض كبير فقد أثبتت معامل وزارة الدفاع أن الدواء يزيد الخلايا القاتلة الطبيعية وقد اتضح فيما سبق أنها تقوم بدور شامل للقضاء على الڤيروس .

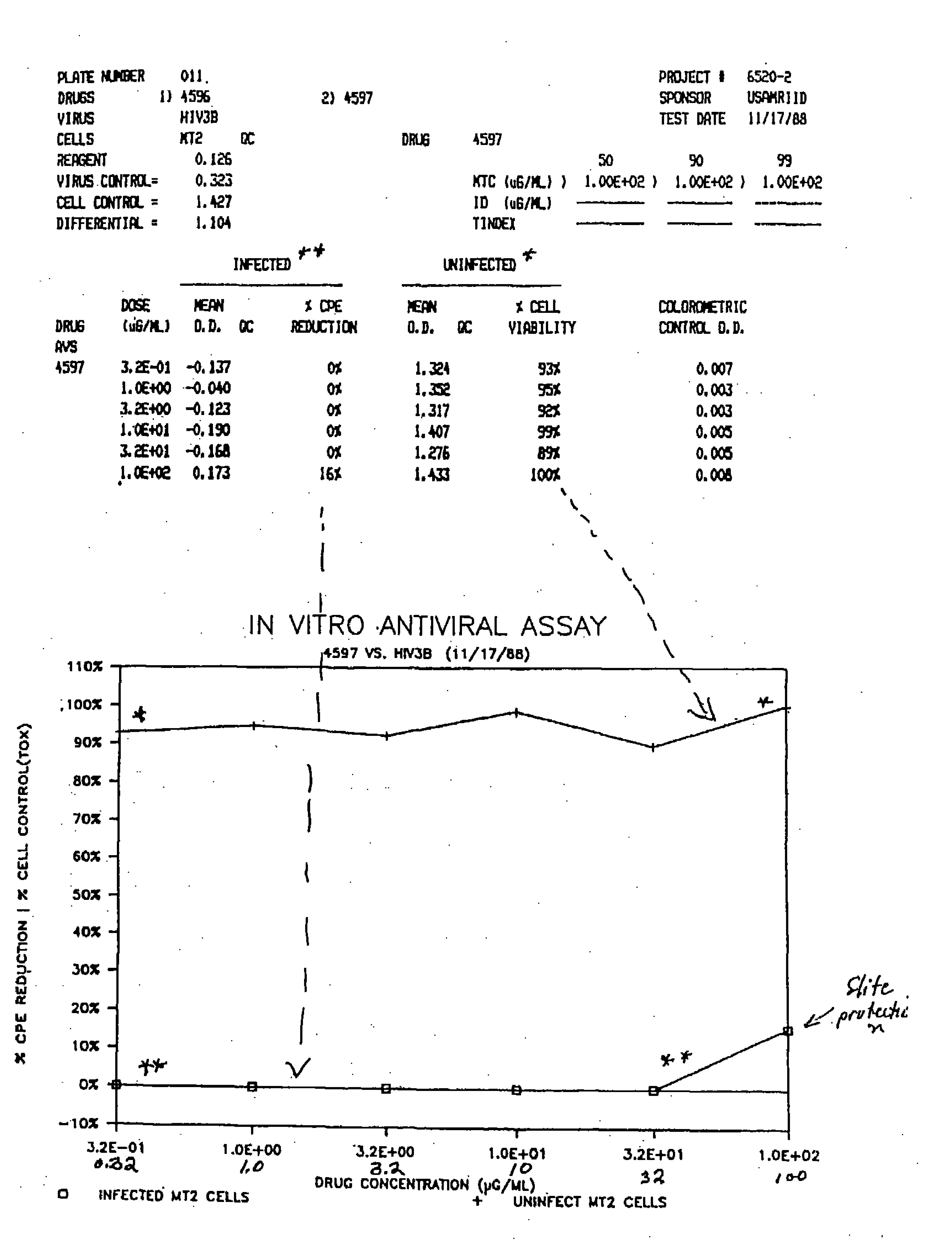


PLATE NUMBER 011.
DRUGS 1) 4596 2) 4597
VIRUS HIV3B
CELLS MT2 QC
REAGENT 0.126
VIRUS CONTROL= 0.323
CELL CONTROL = 1.427
DIFFERENTIAL = 1.104

PROJECT # 6520-2
SPONSOR USAMRIID
TEST DATE 11/17/88

DRUG 4597

	50	90	99
MTC (uG/ML))	1.00E+02)	1.00E+02)	1.00E+02
ID (uG/ML)	———	———	———
TINDEX	———	———	———

DRUG	DOSE (uG/ML)	INFECTED ** MEAN O.D.	QC	% CPE REDUCTION	UNINFECTED * MEAN O.D.	QC	% CELL VIABILITY	COLOROMETRIC CONTROL O.D.
AVS 4597	3.2E-01	-0.137		0%	1.324		93%	0.007
	1.0E+00	-0.040		0%	1.352		95%	0.003
	3.2E+00	-0.123		0%	1.317		92%	0.003
	1.0E+01	-0.190		0%	1.407		99%	0.005
	3.2E+01	-0.168		0%	1.276		89%	0.005
	1.0E+02	0.173		16%	1.433		100%	0.008

أهم الحقائق الطبية (زيادة الخلايا القاتلة الطبيعية المميزة) : ـ

فى سبتمبر عام ١٩٨٩ تسلمت أهم حقيقة طبية والتى تحقق نظرية الإنماء الإنترفيرونى الطبيعية وقد وصلتنى من معاهد أبحاث وزارة الدفاع الأمريكية (USAMRIID) ممثلة بالبروفيسور ميكائيل شيريجوز ذلك أنه فى وجود الدواء المعنى فإنه توجد زيادة مميزة من الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K. Cells) والتى تتوافق تماما مع وجود الإنترفيرون الذى هو معنى بزيادة الخلايا القاتلة الطبيعية وهو أول وأهم دور شفرى نووى للانتروفيرون .

إنه من المعروف طبيا أن المناعة تعتمد أساسا على نوع معين من خلايا الدم البيضاء (Leucocytes) وتسمى خلايا (ت) الليمفاوية (T Lymphocytes) كما تعتمد على الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K. Cells) والتى تعمل غير معتمدة على الاشارات التى تتكون على سطح الخلايا المصابة فتقتلها مباشرة بالإضافة لدورها الذى يتشابه مع الخلايا الليمفاوية (ت) فى عملها وهو لابد من وجود الإشارات على سطح الخلايا المصابة لتتعرف عليها وهو دور غير مباشر للقضاء عليها وهذا يعطى أهمية قصوى فى حالة الإصابة بمرض الإيدز حيث تكون الخلايا (ت) مصابة وبالتالى يقف دورها المناعى تماما . وبالتالى فإن زيادة الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K.Cells) بدورها المباشر المستقل الفريد ليغطى فراغ الخلايا الليمفاوية (ت) فى المراحل الأولى للعلاج والقضاء على الفيروس .

يشتق من الحقيقة الرئيسية السابقة حقيقتين أخريتين :

١) نشاط كاف ضد فيروس أفيان ميلوبلاستوزس مصدر سرطان الدم :
(Avian Myeloblastosis) :

لقد أثبتت المعامل أن الدواء له نشاط كاف للقضاء على فيروس أفيان ميلوبلاستوزس الذى هو منبع تكون الميلوبلاست أساس تكون سرطان الدم (اللوكيميا) .

لقد ذكروا فى التقرير أنهم سيعيدوا التأكد من هذه الحقيقة والتى لا أشك أنا فى صدقها حيث أن الدواء وبدوره فى زيادة الخلايا القاتلة الطبيعية (.N.K) التى لها الدور الأساسى كقاتل عام للخلايا المصابة بالفيروسات (General Antiviral) وهذا أحد أدوار الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K) والتى تزداد زيادة متميزة فى وجود الدواء .

DEPARTMENT OF THE ARMY
U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND 21701-5011

REPLY TO
ATTENTION OF:

August 30, 1989

Deputy for Science

Dr. El Sayed A. Issa
16 Abdul Gelel Street
Hamamot El Koba #10
Cairo, Egypt

Dear Dr. Issa:

Enclosed is a compilation of in vitro testing procedures and results obtained in testing AVS-4597 (Madecassol tablets) and AVS-5028 (liquid Madecassol). The tests consist of inhibition of the enzyme reverse transcriptase (RT), protection of cellular lysis of HIV infected MT2 cells, and immunomodulation capacity.

Testing against reverse transcriptase enzyme obtained from HIV was carried out on both drugs. However, none of the drugs showed a significant inhibition of HIV-RT. AVS-4597 showed enough activity in inhibiting the avian myeloblastosis virus enzyme (AMV-RT) to be scheduled for retesting.

In the MT2 cell assay system, AVS-4597 and AVS-5028 showed less than 25 percent reduction in viral cytopathogenic effect. Both drugs showed less than 25 percent toxicity as well.

The immunomodulating capacity of AVS-5028 was tested. There was no increase in lymphocyte blastogenesis activity in the presence of AVS-5028. However, the number of natural killer (NK) cells increased significantly in the presence of the drug. Additional experiments are planned to assess whether any increase in specific cell markers occurs.

الحقيقة الثانية : ٢٥٪ تقليل الإصابة بالإيدز :

لقد أثبتت معامل وزارة الدفاع (USAMRIID) أن الدواء يظهر حوالى ٢٥٪ تقليل النشاط الفيروسى لفيروس نقص المناعة المكتسبة (.H.I.V) المسبب لمرض الإيدز .

والذى أعتقد كما سبق أن وضحت أنهم حققوا هذه النتيجة فقط وليس كما يعتقد العلماء هناك عند أول نقطة بدأ فيها الدواء عمله .

هذه الحقائق لم تثبت أبدا فى تاريخ الطب وهى :

١) زيادة الخلايا القاتلة الطبيعية زيادة متميزة (النتيجة الأساسية) .

٢) نشاط كاف ضد ڤيروس اللوكيميا (أفيان ميبلوبلاستوزس) .

٣) تقليل ٢٥٪ من نشاط ڤيروس الإيدز (ڤيروس نقص المناعة المكتسبة) .

Further testing results will be sent to you as soon as they become available. If you have any questions please do not hesitate to call me at (301) 663-2227.

Sincerely,

Dr. Michael A. Chirigos
Deputy for Science

Enclosure

دراسات الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K.) :

* تعرف الخلايا القاتلة الطبيعية بأنها الخلايا المؤثرة التي لها القدرة على السمية القاتلة الذاتية تجاه الخلايا المصابة المستهدفة دون إلزام وجود معامل إظهار وكشف الخلايا المصابة والذى يسمى ماچور هستوكمبتبلتى كومبلكس (Major Histocompatibility Complex) ويرمز بـ (M.H.C.) .

* الخلايا القاتلة لها تركيب غشائي وخلوي وسطابين الخلايا الليمفاوية (ت) (T Lymphocytes) وخلايا المونوسيت (Monocytes) .

* إن المناعة الذاتية (Innate Immunity) تجاه الڤيروسات وضد الميكروبات تُغرس أو تُدفع بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية .

* الخلايا القاتلة الطبيعية قادرة على الإلتصاق وتدمير الخلايا المصابة بالڤيروس أو بالميكروب دون أي أذى للخلايا السليمة .

* إنها خلايا ليست مثل الخلايا الليفاوية (ت) في أنها تقتل الأورام الذاتية والغريبة والخبيثة (Autologus, Allogenic and Xerogenic) دون الإحتياج لُعامل إظهار الخلايا المصابة (M.H.C.) على سطح الخلية المصابة فتقتلها تقضي عليها مباشرة كما أن الخلايا القاتلة الطبيعية لها دور الإشراف والتوجيه الذي يمنع إنحراف الخلايا كما تمنع الترسبات الخاصة بالأورام في خلايا الدم .

هذه الخاصية يستفاد منها في عملية إستبدال أو زراعة الأعضاء المختلفة .

* إذا كانت الخلايا القاتلة الطبيعية غير موجودة أو أنها خاملة فإن الإنسان في هذه الحالة معرضا تماما للإصابات الڤيروسية والميكروبية والسرطانية .

* فى دراسات طبية أمريكية وجدوا أن الخلايا القاتلة الطبيعية تقل عند الطلاب المضغوطين بالإمتحانات كما إكتشفوا حديثا أن بعض السيدات اللذين تقل الخلايا القاتلة الطبيعية لديهم بالإضافة للخلايا المناعية الأخرى وجدوا لديهم زيادة في الإصابة بڤيروس الهربس . هذا أدى إلى تفهم إلى أى مدى تأثير الضغوط النفسية وما تؤديه إلى هبوط فى النشاط المناعى .

* الخلايا القاتلة الطبيعية الخاملة لا تقتل إلا عدداً محدود من الخلايا المصابة والسرطانية.

* تظهر الخلايا القاتلة الطبيعية كمنظم لخلايا الدم الأولية عند بدايتها والتي تنمو فيما بعد لتكون الخلايا المناعية وخلايا الدم الأخرى من النخاع العظمي (Hemobiotic Stem Cells) .

* تفرز الخلايا القاتلة الطبيعية عديد من العوامل الوسيطة (Cytokinese) سيتوكينيز مثل (T.N.F.) ، (Serine Estrases) و (G.M-CSF) الذى له تأثير على وظائف الخلايا الليمفاوية المكتملة وخلايا المونوسيت (Moncytes) كما تؤثر فى نمو وزيادة الخلايا الأولية والتى حين تنمو تعطى خلايا الدم من النخاع العظمى وتستطيع الخلايا القاتلة الطبيعية أن تزيد أو تنقص هذه الخلايا تبعا للظروف (تبعا لمتطلبات الموقف) .

* تمد الخلايا الطبيعية الجسم بمقومات الدفاع الأول لأنها لا تحتاج الى التعرض المسبق للجسم الغريب (antigen) حتى تعطى رد فعل وإنما يكون رد فعلها مباشر وهذا يحدث قبل أن تبدأ الخلايا الليمفاوية دورها المناعى ولهذا يكون دور (N.K.cells) سريع كمضاد للفيروسات والميكروبات والفطريات بالإضافة للأورام .

* للخلايا القاتلة الطبيعية مستقبلات لجزء من جزيئات الأجسام المضادة (Immunglobulin) لتلتصق به وبالتالى بجسم الخلايا المستهدفة لتقتلها وذلك الذى يسمى الدور الغير مباشر والذى لابد من وجود علامات وإشارات الإصابة على سطح الخلية المصابة (Specific Indirect-role) .

* تزيد الخلايا القاتلة الطبيعية من أدوار مناعية أخرى غير أدوارها الأساسية بعد عمل تنشيط وتنبيه مناسب لهذه الأدوار مثل تفاعل داخلى مع الأورام ، والخلايا المصابة مع الفيروس المصابة به ، مع سموم الميكروبات والوسائط الليفاوية (Lymphokinese) ، مع (مركبات الأجسام المضادة) (Immunglobulin Complexes) .

* لقد ثبت أن الخلايا القاتلة الطبيعية لها حبيبات مصحوبة بشحنات عالية جدا سالبة الشحنة من البروتوجليكان (Protoglycans) وهى التى يعتقد بمسؤوليتها عن تحطيم الخلايا المستهدفة (المصابة) .

معايرة الخلايا القاتلة الطبيعية :

هذا التقييم أو المعايرة التي أجريت في معامل وزارة الدفاع الأمريكية لتقييم الزيادة في الخلايا القاتلة الطبيعية وفى وجود الدواء المذكور (Madicassol) بخطواتها .

NK Cell Assay

PBMC ($2x10^5$) are incubated in triplicate in round bottomed wells of microtiter plates with 0.5 and 1.0 x 10^4 K562 cells labeled with ^{51}Cr in 0.2 ml RPMI1640 with 10% FCS for 4 hours. Before incubation, plates are centrifuged for 0.5 minutes at 400 g. K562 cells are maintained at about 1-2 x 10^6 ml in the same media and split twice weekly to $0.5x10^6$ per ml. To chromium label K562 cells, $5x10^6$ are incubated with 100 uCi $(Na)_2{}^{51}$ CrO_4 for 40 minutes in a volume of 0.3 ml and washed 3x with HBSS. After co-culture of PBMC and K562, 100 ul supernatant are removed and counted in a gamma counter. The specific target cell lysis is calculated as follows:

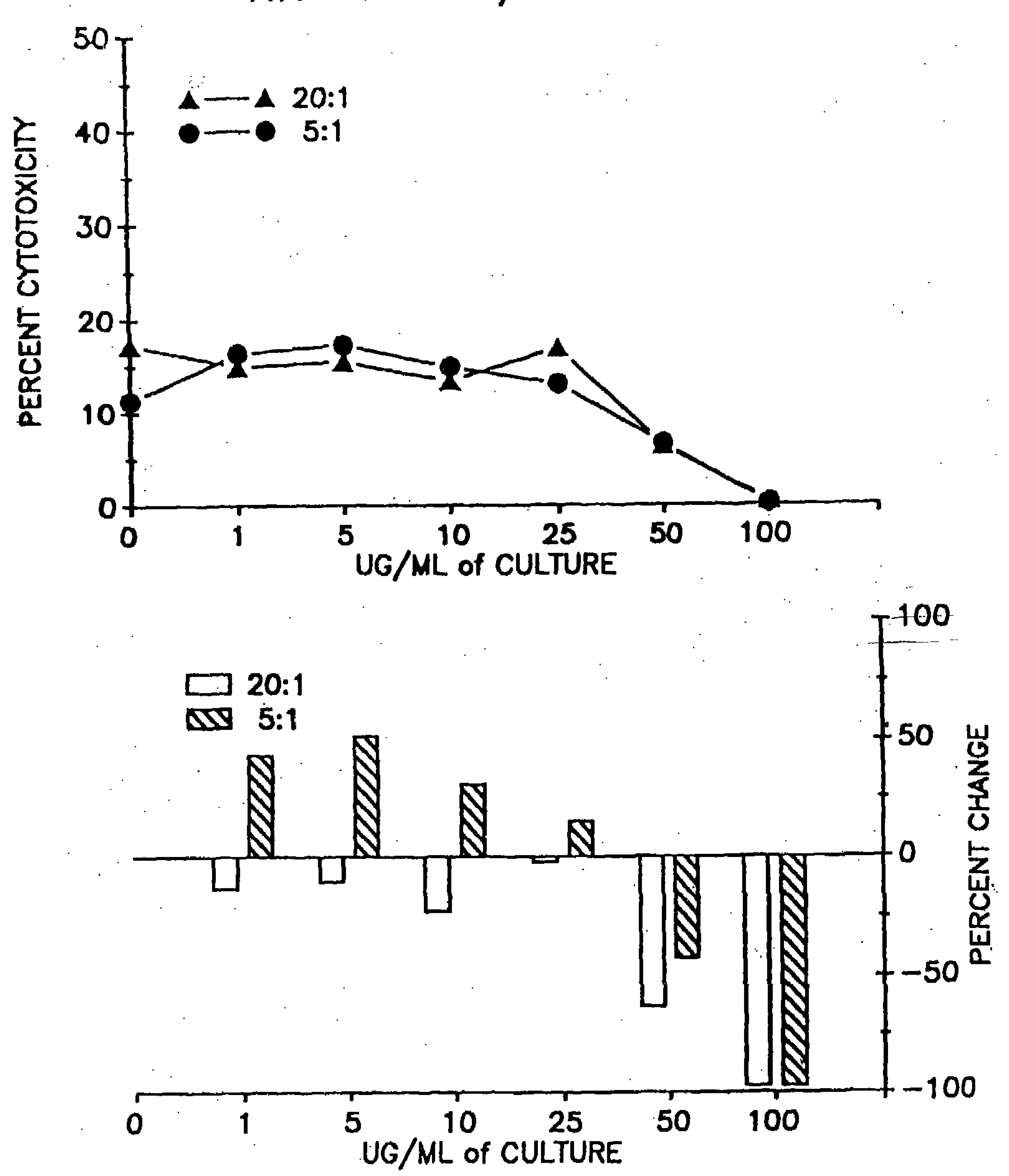
$$\frac{\text{supernatant net cpm} \times 2}{\text{total releasable cpm}} \text{X100} = \text{specific target cell lysis}$$

Net cpm = supernatant cpm of cultures with PBMC and K562 - supernatant cpm of cultures with K562 alone (spontaneous release). Spontaneous release should be less than 10% total releasable cpm on freezing and thawing ^{51}Cr-K562 3x.

النتيجة البيانية للخلايا القاتلة الطبيعية :

لقد ثبت بدقة أنه فى وجود الدواء المعنى فإنه يوجد زيادة متميزة من الخلايا القاتلة الطبيعية مما يبرهن ويثبت نظرية الإنماء الإنترفيرونى الطبيعية (Eutrophic Interferon's Theory)

إن هذه الزيادة والتى تتوافق مع وجود الإنترفيرون أى أنها مقترنة به والذى له دوره الچينى (النووى) التنظيمى ليؤكد أن هناك فعالية وأمان فى الإستخدام لأن عمله ينحصر على الخلايا المصابة فقط وهذا يؤكد أنه ليس هناك أعراض جانبية .


NK ACTIVITY / AVS – 5028
PERCENT CYTOTOXICITY
50
40
30
20
10
0
20:1
5:1
0
1
5
10
25
50
100
UG/ML of CULTURE
20:1
5:1
100
50
0
–50
–100
PERCENT CHANGE
0
1
5
10
25
50
100
UG/ML of CULTURE

معايرة دور الدواء كمضاد لفيروس الإيدز (MTT assay) :

على الصفحة اليسرى خطوات المعايرة MTT مستخدمين خط الخلايا الآدمية T-cell لتحديد التأثير المضاد للفيروس باستخدام الدواء المعنى وتقدير مدى انقاصة لتأثير وعدد فيروس الإيدز (H.I.V) التدميرية وكانت النتيجة هى نسبة من (١٦ - ٢٥٪) فعالية ضد فيروس الإيدز .

MT2 Assay for HIV

We have adopted MT2 cells as one of the lines for primary screening. Assay end-points are read in a non-subjective manner by using MTT tetrazolium dye uptake method and the assay has been completely automated.

We used the human T-cell line MT2 (Harada et al., Science 229:563-566 1985) in our primary assay during this reporting period. These cells have growth characteristics resembling transformed cells, do not require interleukin, and undergo a lytic infection with HIV. They are therefore well suited to a large scale screening program.

This assay resembles the modified Broder assay in the virus and drug inoculation regimens. The cells are propagated in RPMI 1640 medium supplemented with heat inactivated fetal bovine serum, glutamine and antibiotics at 37°C in an atmosphere of 5% CO_2 in air. For infectious virus, we used undiluted culture supernates from H9/HTLV-IIIB producer cells. The MT2 cells were treated with polybrene (2 micrograms/ml) for 1 hour at 37°C, collected by centrifugation, and resuspended in clarified supernate freshly harvested from H9/HTLV-IIIB cells. Following a 60-minute adsorption period at 37°C, $1x10^4$ cells in 0.1 ml of medium were plated into each well. An equal volume of supplemented RPMI 1640 medium containing test compound was then added to each well. Test compounds were evaluated at seven half-log dilutions ranging from 100 micrograms/ml to 0.1 micrograms/ml. Triplicate virus-infected cultures and one uninfected compound cytotoxicity control culture were included at each dosage level. Cultures were incubated at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO_2 in air. On day 7 post-infection the viable cells were measured by adding MTT (450 micrograms/ml) to each well. A solution of 10% sodium dodecyl sulphate in 0.1N HCl was used to dissolve the MTT. The optical density (O.D.) value measured at 570 nm wave length is a function of the amount of formazan produced. Plates were read on a V_{max} plate reader (Molecular Devices). The O.D. value obtained for a given well is proportional to the number of viable cells in the well and is therefore a measure of virus-induced CPE (and also cytotoxicity) or conversely, the inhibition of CPE by a test compound.

نتيجة المعايرة (MT2) :

لقد كانت نتيجة تجارب المعايرة والتى أجريت على الدواء الممثل للحبوب والمطحونة فى شكل بودرة (A.V.S.4597) فى المعمل (In Vitro) من يوم ١٧ نوفمبر عام ١٩٨٨ وحتى ٢٥ نوفمبر ١٩٨٨ مستخدمين أعلى تركيز للجرعة المؤثرة ١٧٣ر٠ والتى عندها يحدث تغيير فى حيوية الخلايا بنسبة ١٠٠٪ أحدثت تأثير ضد الفيروس (.H.I.V) بنسبة ١٦٪ إنقاص فى العدد والقوة التدميرية له .

بالنظرة إلى ملخص النتائج بيانيا وفى الرسم البيانى سنرى الخط العلوى يظهر التغيير فى حيوية الخلايا بدأ عند القيمة ٩٣٪ وإنتهى عند ١٠٠٪ بتدرج يبلغ ٧٪ وهو يعتبر تدرج ضيق وصغير وهذا قد يشير إلى أنها كانت مجرد البداية للعمل والتأثير ولتأكيد ذلك فإن هذا التغيير فى حيوية الخلايا ما هو إلا هيم أجلوتينيشن (Hemägglutination effect) وهو الذى يعتبر المؤثر والداعى والباعث الطبيعى لتخليق مادة الإنتروفيرون فى الخلايا المستهدفة الغريبة والبعيدة والذى يستدل عليه بوجود الزيادة المميزة للخلايا القاتلة الطبيعية .

طبقا لذلك فإن ١٦٪ إنقاص لفيروس (.H.I.V) هى نسبة متواضعة وما هى إلا بداية للدواء لكى يعمل وهذه الزيادة تظهر فى الرسم البيانى ممثله بالخط السفلى المائل فى الجانب الأيمن .

وإذا افترضنا جدلا تحقيق تلك النسبة فهذا وحده نجاح ملموس .

PLATE 011
DRUG 4597

IN VITRO ANTIVIRAL RESULTS
MTT ASSAY

DRUG: AVS 4597
TAI: >0.94 SI: ----

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			reagent background						plastic background			
A	0.127	0.125	0.129	0.128	0.125	0.122	0.035	0.037	0.036	0.037	0.036	0.034
		cc/vc					tox		drug 4597 experimental		cc/vc	tox
B		1.520					1.483	0.253	0.369	0.335	1.554	1.430
C		1.599					1.552	0.306	0.651	0.277	1.536	1.409
D		1.557					1.453	0.468	0.245	0.274	1.551	1.439
E		1.383					1.635	0.255	0.280	0.255	0.290	1.440
F		0.303					1.426	0.244	0.270	0.343	0.233	1.388
G		0.238					1.543	1.268	0.303	0.319	0.245	1.590
									drug 4597 colorimetric background			
H							0.134	0.131	0.131	0.129	0.129	0.133

tox=cell toxicity cc=cell control vc=virus control BOLD = highest drug conc values shown are optical densities

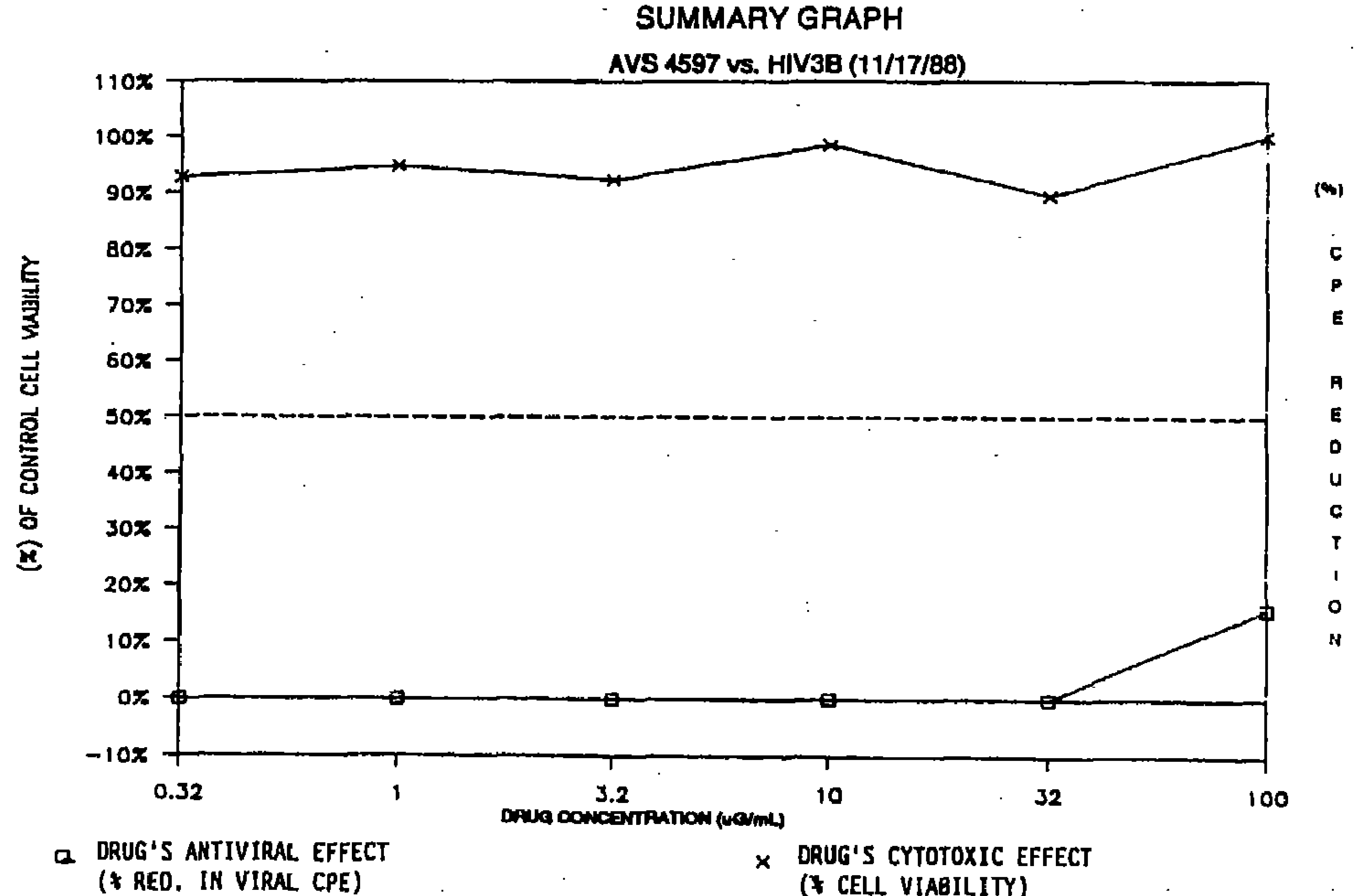
VIRUS	HIV3B	PROJECT #	6520-2
CELLS	MT2	SPONSOR	USAMRIID
SHIPMENT NUMBER	3A	TEST DATE	11/17/88
		DATE READ	11/25/88

		DRUG 4597	25%	50%	95%
REAGENT	0.126				
VIRUS CONTROL	0.323	TC (uG/mL)	> 100.00	> 100.00	> 100.00
CELL CONTROL	1.427	IC (uG/mL)	----	----	----
DIFFERENTIAL	1.104	ANTIVIRAL INDEX (AI)	----	----	----

DRUG 4597		ANTIVIRAL TEST VALUES		CYTOTOXICITY TEST VALUES		
ROW ON PLATE	CONC. (uG/mL)	MEAN O.D.	% RED. IN VIRAL CPE	MEAN O.D.	% CELL VIABILITY	COLORIMETRIC CONTROL
low B	0.32	-.137	0%	1.324	93%	0.007
C	1	-.040	0%	1.352	95%	0.003
D	3.2	-.123	0%	1.317	92%	0.003
E	10	-.190	0%	1.407	99%	0.005
F	32	-.168	0%	1.276	89%	0.005
high G *	100	0.173	16%	1.433	100%	0.008

* highest drug concentration tested values shown are final adjusted numbers

SUMMARY GRAPH



PRINTED 06/20/89 (F38H1.4)

SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE

برنامج البحث للدواء فى صورته السائلة :

بالنسبة للدواء فى صورته السائلة كأمبولات قد تم وضعه للبحث تحت رقم عرض A.V.S.5028 وهذا الذى باليسار هو جدول البيانات بالنسبة لبرنامج البحث الخاص به والذى أرسل لى للتعليق وإبداء الرأى فيه حتى تاريخه فى ٨/ ١٠/١٩٨٨ .

وهذه هى البيانات :

رقم العـــرض :	A.V.S. 5028
التـــــاريخ :	٨ أكتوبر ١٩٨٨
الكمـــيـــة :	٨٨٠ جم
إسـم المركـب :	أمبولات الماديكاسول
الكمـــيـــة :	٨٨٠ مجم
الكفـــــيل :	معامل وزارة الدفاع الأمريكية لأبحاث الأمراض المعدية (الوبائية) USAMRIID .

USAMRIID

Antiviral Drug Screening Program

08/26/88

STRUCTURE	SUBMITTER 01082.01	CTR NO	AVS NO AVS-005028
NO STRUCTURE	DATE RECD 88-08-10	AMT RECEIVED [mg] 880.00	MOL WT (au)
	HANDLING/STORAGE		
	SOLUBILITY		
	STABILITY		
	ALT NAME		

COMPOUND NAME

MEDECASSOL (LIQUID)

SCREEN INSTRUCTION

PRIORITY=PT>VEE>YF>KHF>PIC>JE>SF>VV>AD2>VSV

IN VIVO TOXICITY [mg/kg]

HOST	VH	RTE	LD50	MTC	LAB	PR	DATE

IN VITRO SCREEN [ug/ml]

VIR	VR	VR+	ID50	CELL	MTC	TI	TI+	LAB	PRT	DATE

IN VIVO SCREEN [Dose = mg/kg]

VIR	HST	VR	VR+	DOSE	MTC	VEH	RTE	D	TOX	SP	L	PR	DATE

نتيجة تجربة إنزيم الترانس كريبتيز المنعكس :

Reverse Transcriptase

إن برنامج البحث عن تأثير الدواء على إنزيم الريفرز ترانس كريبتيز الخاص بفيروس الإيدز (H.I.V.R.T.) أظهرت أن تأثير الدواء ليس بالقدر المميز .

وإننى أعتبر أن النتيجة غير مكتملة لأنها وكما سبق مناقشته أخذت عند بداية عمل الدواء وليس وهو فى كامل قدراته وتعليقى متروك بالنظر للصفحة اليسرى التى تظهر الكفاء ة المناعية للدواء .

CUMULATIVE SUMMARY OF REVERSE TRANSCRIPTASE SCREENS

SHP #	AVS #	SOL	ENZYME	I50 (uG/ML)	HIGH DOSE (uG/ML)	PERCENT INHIB. (C.V.)	COMMENT	DATE
3A	4597	2	HIV-RT	--	100	0	NOT SIGNIFICANT	0322
3A	4597	2	AMV-RT	--	100	14(3)	RETEST	0421
9A	5028	1	HIV-RT	--	100	6(36)	NOT SIGNIFICANT	0505

NOTE: False negatives may occur in this system if the inhibitor acts by r ing to the native template (RNA) or in the HIV-RT assay if the inhi is sufficiently lipophilic to be sequestered into micelles formed t Triton X-100.

KEY:

SOLVENT	VIRUS
CODE 1-- BUFFER	HIV---HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
CODE 2-- DMSO	AMV---AVIAN MYELOBLASTOSIS VIRUS
CODE 3-- WATER	MMULV-MOLONEY MURINE LEUKEMIA VIRUS
CODE 4-- .1N NaOH	RMULV-RAUSCHER MURINE LEUKEMIA VIRUS
CODE ?-- UNKNOWN	
* = AVS-5563	
** = AVS-5565	
*** = AVS-5566	

IMMUNOMODULATING CAPACITY

AVS. NO.	5028
PHA	1[illegible].0 UG/ML OF CULTURE
CON-A	100.0 UG/ML OF CULTURE
BLASTOGENESIS (1)	NO ACTIVIT
NK ACTIVUTY (2)	PRESENT
PHENOTYPE (3)	NOT EVALUATED

KEY:

CRITERIA FOR PRESENCE OF MODULATION

1. Blastogenesis: +50% change or increase of 10,000 net CPM.
2. NK Activity: +50% change.
3. Phenotype: 50% change in any marker or any change in the H/S ratio.

ترجمة مستند (.B.R.F.E) :

إن كلية الأبحاث الحيوية للتسهيلات البحثية قد أُخطرت أن إتفاقيتها لدعم أبحاث وتنمية جهود معاهد وزارة الدفاع الأمريكية (.M.R.D.C) سوف لا تمتد أو تتجدد ، وهذا الأمر قد اتخذ من قبل وزارة الدفاع الأمريكية كنتيجة لضعف التمويل بالميزانية وهذا لا يعكس دورا مخالفا لنظام المعلومات والترتيبات المأخذوة من (.B.R.F.E) .

إن وزارة الدفاع تخطط لإستمرار جهودها لإكتشاف وتنمية الأدوية الجديدة التى لها تأثير ضد الفيروسات والتى لها قدرات مناعية ضد الأمراض التى تحدث من الفيروسات التى لها أهمية عسكرية .

عليه نقلت (.B.R.F.E) الميكروفاكس الخاص بالدواء إلى مركز تخزين المعلومات المركزى ضمن خطة إسترجاع للكمبيوتر المركزى لمعهد أبحاث الأمراض المعدية بوزارة الدفاع الأمريكية (USAMRIID) .

إن ما تم بخصوص الدواء سوف يحفظ وسوف يتم التعامل معه من الهيئة الحكومية لمعهد أبحاث وزارة الدفاع الأمريكية (USAMRIID) .

بالإضافة إلى ذلك فإن الكيماويات التى بحوزتنا سوف تنقل لمعامل وزارة الدفاع .

كل المعلومات المتاحة عن الموضوع سوف تنقل أيضا وأن الإتفاقية ستنتهى فى ١٨ ديسمبر عام ١٩٩٠ .

كل ما نملكه من معلومات شاملة الملفات والديسكات ومعدات البحث وكل أشكال المعلومات المختزنة لدينا سوف تنقل فى هذا التاريخ .

إننا نأمل أن يستمر تعاونك ودعمك مع برامجنا الخاصة بتنمية مضادات الفيروسيات، إذا كان لديك استفسار أو تريد زيادة توضيح عن هذا التعبير نرجوا منك الإتصال مع دكتور چون هجنز أو السيد چورچ شيلدز وعنواينهم مكتوبة لديك .

ولإستمرار إرسال المواد يمكن إرسالها إلى وزارة الدفاع الأمريكية بالعنوان المذكور بعد :

نشكرك لتعاونك حتى يومنا هذا ، إن التعاون الممتد والمستمر بيننا سوف يؤكد الإكتشاف وسوف يكون دفعة لتنمية علاجات جديدة هامة للإستخدام لحماية قوات أمريكا حول العالم .

إمضاء چون هنجز وتوماس إيب

BIOLOGICAL RESEARCH FACULTY & FACILITY, INC.
ANTIVIRAL INFORMATION, COMPOUND SOLICITATION & REPOSITORY
10078 TYLER PLACE, IJAMSVILLE, MD 21754
TELEPHONE: 301-874-5533 FACSIMILE : 301-874-2790

December 10, 1990

Dr. El Sayed A. Issa
Cairo University
16 Abdum Gel el Street
Hamamat El Koba
#10 Cairo, Egypt

Dear Dr. Issa:

The Biological Research Faculty and Facility, Inc., (BRFF) has been notified that our contract to support the research and development efforts of the U.S. Army Medical Research and Development Command (MRDC) will not be extended or renewed. This action is taken as a result of budget constraints and in no way reflects adversely on the information systems and management provided by BRFF.

The Army plans to continue its efforts to discover and develop new antiviral drugs and immunomodulators for use against virus-induced diseases of military importance. BRFF has already transferred the MicroVAX computer used as the central information/data storage and retrieval platform to the computer facility at the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). The system will be maintained and operated by government staff at USAMRIID. Additionally, the chemicals held in a repository operated by BRFF have been transferred to USAMRIID. Our current contract ends on December 18, 1990. All proprietary information will be transferred to USAMRIID by that time, including paper files, disks, diskettes, tapes and other forms of data storage.

We hope that you will continue support of and collaboration with the Antiviral Drug Development Program. If you have questions or need additional clarification of this change, please contact either of the following:

1. Dr. John W. Huggins
   Chief, Department of Antiviral Studies
   Virology Division
   USAMRIID Building 1412
   Fort Detrick
   Frederick, Maryland 21702-5011
   (301) 663-7494 FAX (301) 698-0854

2. LTC George Childs
   Chief, Section of Antiviral Drug Information Service
   USAMRIID Building 1412
   Fort Detrick
   Frederick, Maryland 21702-5011

To continue sending samples, please use the following address:

بالرغم من النتائج المذهلة التى حققها BRFE للأبحاث أن الدواء يزيد الخلايا القاتلة الطبيعية كنتيجة محورية والذى يعنى أن الدواء يعمل كمضاد عام للڤيروسات أى لجميع الڤيروسات فقد أوقف البرنامج لعدم وجود التمويل الكافى وهل يبدو ذلك مبررا برغم أن إيجاد علاج لمرض الإيدز له صفة الاستعجال الملح بالنسبة لأمريكا والعالم أجمع . ومما يزيد من الحيرة أن الدواء عشبى وليس له أعراض جانبية كما ثبت لديهم لأن الخلايا القاتلة تقوم بدور القائد الذى يقود باقى خلايا الدم بمقدرة .

لقد أرسلت لهم المواد وإنتظرت طويلا نتائج تالية ولكن لم يحدث .

لقد قاموا بوقف برنامج الإيدز بالنسبة للدواء المعنى لكى يوجهوه لباقى الڤيروسات التى لها أهمية عسكرية بالإضافة للإيدز وهذا الهدف يعتبر محققا تلقائيا لثبوت أن الدواء مضاد عام للڤيروسات .

لقد توصلت (USAMRIID) إلى الهدف الرئيسى وهو زيادة الخلايا القاتلة (N.K.) الطبيعية التى تقوم بدوريها المباشر والغير مباشر فى القضاء على الخلايا المصابة بالڤيروسات أو المتورمة بالمرض الخبيث ولهذا لم يكن هناك مبررا لوقف البرنامج .

وهل وبعد ذلك بثبوت فعالية الدواء ضد الإيدز يصبح هناك نقص بالميزانية بدلا من الوقوف والمساندة بكل قوة للهدف الذى تحقق وتهيئة كل الظروف لذلك .

U.S. Army Antiviral Drug Repository
ATTN: SGRD-UIV-S
Department of Antiviral Studies
Virology Division
U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases
Building 1425
Fort Detrick
Frederick, Maryland 21702-5011

Thank you for your help to date. Continued and extended collaborations will ensure the discovery and eventual development of important new therapies for use in protection of U.S. forces around the world.

Sincerely,

Edward L. Stephen

Edward L. Stephen, DVM

cc: Dr. John Huggins
USAMRIID

Dr. P. Thomas Iype
President, BRFF

ترجمة كتاب وزارة الدفاع بتاريخ ٢٩ يناير ١٩٩١ :

إن البرنامج التعاونى لوزارة الدفاع الأمريكية لتنمية الأدوية المضادة للفيروسات صمم للتعرف وتنمية الوقاية والعلاج من الفيروسات ذات إهتمام خاص من الناحية العسكرية تتواصل فى معاهد وزارة الدفاع لأبحاث الأمراض المعدية (USAMRIID) بالتعاون مع مجموعة من المعاهد الخارجية بالتعاقد .

إن صعوبات الميزانية والتنامى المتغير للمتطلبات للمصادر من خلال (USAMRIID) سببت لنا أن نعيد تقييم كل مشروع من أجل برنامج السداد والإحتياج السريع وكجزء من هذا الإعتراف فإن (USAMRIID) قد أجبرت أن توقفه بالداخل والنشاطات الخاصة مع المتعاقدين مع برنامجنا القومى لمجموعة كشافى الأدوية (NCDDG) من أجل الإيدز هذا البرنامج كان ثمرة تعاون بين المعهد القومى للحساسية والأمراض المعدية (NIAID) و (USAMRIID) من جهة مع كل المصادر الخاصة بالمعاهد المشاركة .

هذا الأمر ليس بشكل أو بآخر يقلل من أى من حرص وإهتمام (NIAID) فى إكتشاف وتنمية الأدوية المقدمة من الآخرين كأدوية ضد الإيدز أو من حرص وإهتمام (USAMRIID) فى إكتشاف وتنمية الأدوية المضادة للإيذر وتلك التى لها قدرة مناعية فى منع أو علاج الإصابة الفيروسية الغريبة .

إن تنمية الأدوية فى (USAMRIID) قد إمتد إلى المعهد الجنوبى للأبحاث برئاسة الدكتور بيل شانون لتمدنا بنتائج أولية بالمعامل للإختبار ضد مجموعة من الفيروسات الغريبة والمأمول فى نشاطها ضد الفيروسات ذات الإهتمام الخاص من الناحية العسكرية وفوق كل ذلك تقييم معظم المركبات الآن يتم فى (USAMRIID) .

هذا التغيير سوف يسمح بتقييم ضد الفيروسات التى نحتاج محتوى تسهيلات بيولوجية خاصة من (USAMRIID) للتسليم الآمن .

إن التقييم الأولى على الحيوانات سوف يستمر ويتم فى ولاية أوتاوه وجامعتها تحت رئاسة دكتور بوب سيرويل مع اختبارات إبتدائية متقدمة فى (USAMRIID) .

إننا نعتقد بأن التجارب الأولية للإيدز ربما تكون مساعدة فى الحصول أو الإحتفاظ بالمشاركة من قبل بعض الممدين بالمواد إلى برنامجنا ضد الفيروسات الغريبة وإننا أبقينا على هذه النتائج

DEPARTMENT OF THE ARMY
U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND 21701-5011

January 29, 1991

REPLY TO
ATTENTION OF:
Department of Antiviral Studies

Dr. El Sayed A. Issa
Cairo University
16 Abdul Gelel Street
Hamamat El Koba, # 10 Cairo
Egypt

Dear Dr. Issa:

The U.S. Army's Cooperative Antiviral Drug Development Program, designed to identify and develop prophylaxis and treatment against viruses of special interest to the military (alpha-, flavi-, bunya-, arena-, filoviruses), is conducted by the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) in collaboration with a group of extramural contractors. Budget constraints and rapidly changing requirements for resources within USAMRIID have caused us to reevaluate each project for program relevance and immediate need. As a part of this reorganization, USAMRIID has been forced to stop in-house and contractor activities associated with our National Cooperative Drug Discovery Group (NCDDG) for AIDS. This program was a collaboration between the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) and USAMRIID with both institutes contributing resources. This action in no way diminishes either NIAID's interest in discovery and development of candidate anti-AIDS drugs, or USAMRIID's interest in discovery and development of drugs and/or immunomodulators for the prevention or treatment of exotic virus infections.

USAMRIID's drug development has expanded capacity at Southern Research Institute under Dr. Bill Shannon to provide primary *in vitro* testing against a panel of exotic viruses predictive of activity against viruses of interest to the military. Further evaluation of most compounds will now occur at USAMRIID. This change will allow evaluation against viruses which require USAMRIID's special biological containment facilities for safe handling. Initial evaluation in animals will continue to occur at Utah State University under Dr. Bob Sidwell, with advanced testing primarily at USAMRIID.

ومقدراتها .

إننا نود أن نناقش رغباتك فى استمرارية إختبارات الإيدز للمركبات التى قدمتها إلى برنامجنا الخاص بالڤيروسات الغريبة .

مع سقوط أو وفاة ضماناتنا (NCDDG) فإننا لن نستطيع أن نمد أى تنمية متقدمة بالدعم للمركبات التى وجد أنها لها نشاط متميز ضد ڤيروس الإيدز بمفرده .

سوف نستمر فى إمداد دعم تنموى كامل للمركبات المختارة لنشاطها ضد الڤيروسات ذات الإهتمام الخاص من الناحية العسكرية مشتملة على تلك التى لها نشاط ضد ڤيروس الإيدز أيضا ونحن فى هذا الموقف مع ذلك لنعرف المشاركين الحريصين الذين لهم مصادر قادرة بديلة للتعاون التنموى مع الأدوية التى لها تأثير ونشاط ضد ڤيروس الإيدز .

إن مخزون المعلومات والأدوية التى سلمت سابقا من المعامل والمعاهد المتعاقدة للبحث سوف يكون الآن مشروطا لأى دواء جديد له نشاط ضد الڤيروسات من قسم خدمات المعلومات فى إدارة الدراسات ضد الڤيروسات فى (USAMRIID) هذا القسم سوف يرأسه دكتور چورچ شيلدز (صيدلى) ونحن نطلب أن ترسل هذه المركبات التى سبق عرضها لإختبارات الإيدز إلى السيد چورچ شيلدز وعنوانه . . . .

كل المركبات التى خزنت مع المعلومات الخاصة بإختباراتها قد تحركت إلى (USAMARIID) فإذا كان هناك أى تساؤل لأخذها أو كنت فى حاجة إلى تقارير أو صور طبق الأصل نرجوك الإتصال بالسيد چورچ شيلدز وتليفونه ٣٠١٦٦٣٧٤٩٤ .

التساؤلات عن تفسير الإختبارات البيولوچية سواء معلومات أو مناقشات عن اختبارات أكثر ترسل إلىّ إما تليفونيا أو بالفاكس على رقم ٣٠١٦٩٤٠٣١٩ أو بالبريد .

إمضاء

الدكتور چون هجنز

وإذا كان لك أى تساؤل لا تتردد بالإتصال بنا .

We believe primary screening for AIDS may be helpful in gaining or keeping the participation of some suppliers to our exotic virus program and we have retained primary *in vitro* testing capability. We would like to discuss your interests in continued HIV testing of compounds submitted to our exotic virus program. With the demise of our grant (NCDDG), we can no longer provide any advanced development support of compounds found to have significant activity against HIV alone. We will continue to provide full development support of compounds selected for activity against exotic viruses of interest to the military, including compounds that also have HIV activity. We are in a position, however, to notify interested participants of potential alternative sources for collaborative development of HIV active compounds.

The drug repository and information handling previously provided by extramural contracts will now be provided by the new Antiviral Drug Information Services Section of the Department of Antiviral Studies at USAMRIID. This section will be headed by LTC George Childs, Ph.D. We request that compounds submitted for antiviral testing be sent to:

U. S Army Cooperative Antiviral Drug Development Program Repository
Attn: LTC George Childs or Dr. John W. Huggins
Department of Antiviral Studies
Virology Division
USAMRIID
FT Detrick, Frederick, MD 21702-5011

All compounds in the repository and information on testing has been moved to USAMRIID. If there are any questions concerning tracking of compounds or if you need copies of reports please call LTC George Childs at (301) 663-7494.

Questions about interpretation of biological testing information and discussions about further testing should be addressed to me either by phone at (301) 663-7494, or FAX 301-694-0319, or sent to:

Dr. John W. Huggins, Ph.D.
Chief, Department of Antiviral Studies
Virology Division
USAMRIID
Ft. Detrick, MD 21702-5011

تعليـــق :

إن معامل وزارة الدفاع الأمريكية وقد توصلت إلى الهدف الرئيسى وهو أن القدرة المناعية تزداد فى وجود زيادة من الخلايا القاتلة الطبيعية زيادة متميزة أى فى وجود الدواء مما يعنى إحداث دور مضاد للفيروسات بصفة عامة وبالتالى ضد الفيروسات التى لها أهمية عسكرية .

بالنسبة لفيروس الإيدز له صفة الإستعجال وبالتالى كان يجب التركيز على ما توصلوا إليه على افتراض أن الدواء ضد الإيدز فقط ولكن ما تم يناقض ذلك وبدلا من زيادة جهودهم أنهوا البرنامج الخاص بالإيدز دون إتمامه .

If you have any questions please do not hesitate to call either LTC Childs or myself.

Sincerely

John W. Huggins, Ph.D.
Chief, Department of
Antiviral Studies
Virology Division

العوامل الإضطرارية لتأليف الكتاب :

١) تحمل عبء عشرون عاما .

٢) إيقاف برنامج البحث فى (USAMRIID) مرتين .

٣) النفقات الباهظة لإستمرار البحث .

٤) الخلايا القاتلة الطبيعية تزداد من خلال بحوث المعامل تتطابق مع النتائج لو أجريت على الحيوانات وعلى المتطوعين وذلك يرجع إلى تخليق الإنترفيرون داخل الجسم .

٥) إثبات أن الدواء له نشاط ضد ڤيروس الإيدز .

٦) التنظيم الجينى للخلايا القاتلة الطبيعية يؤكد الضمانات للأمان فى الإستخدام والفعالية.

٧) الإنترفيرون والخلايا القاتلة الطبيعية يعطى مجالا واسعا كمضادات عامة ضد الڤيروسات.

٨) للخلايا القاتلة الطبيعية خواص ضد نمو الأورام بالإضافة إلى نشاطها الكافى ضد أفيان ميلوبلاستوز س مصدر اللوكيميا .

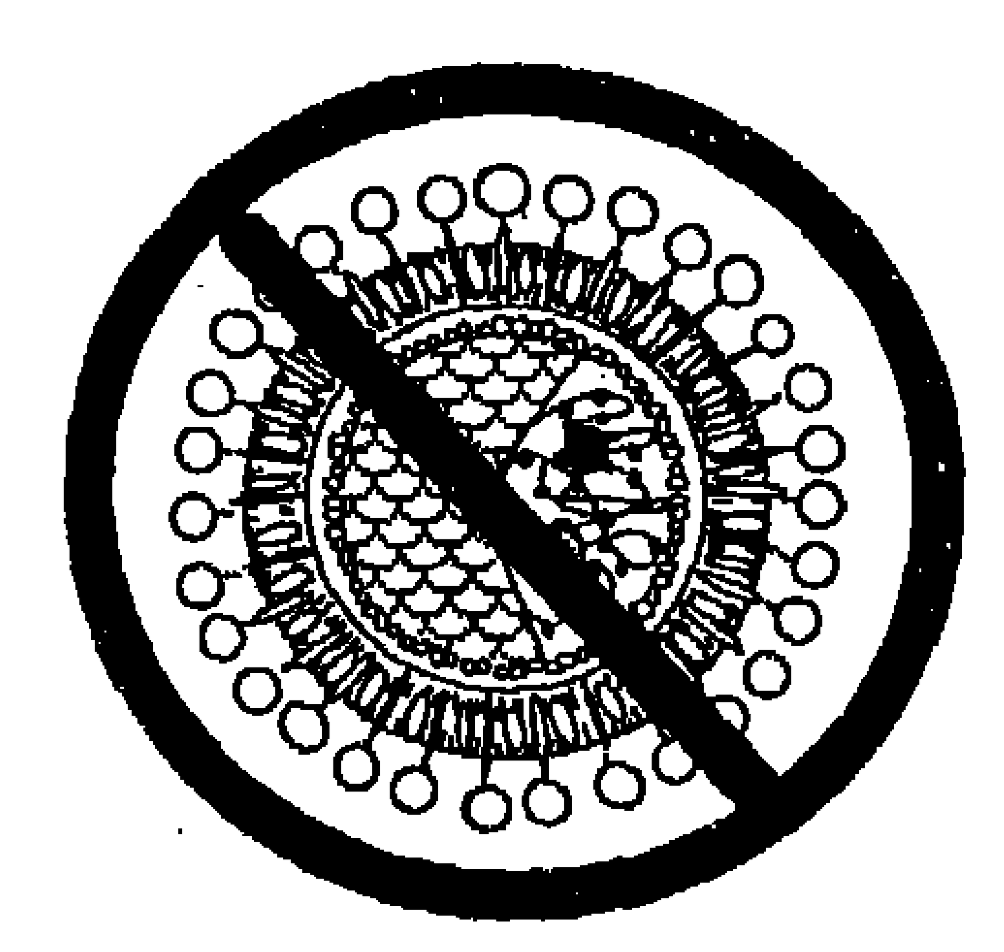
٩) هو مستحضر مجرب ومتاح للبيع بدون وصفة طبية وله تاريخ قديم كعلاج عشبى .

١٠) رخيص وليس غالى الثمن ولكنه نفيث .

إن الزيادة المتميزة للخلايا القاتلة الطبيعية التى هى بالطبع مرتبطة بكمية كافية من الإنترفيرون فى وجود الدواء وبثقة شديدة يوجد عدم إختلاف إذا أخذنا هذه الحقيقة لتطبيقها على الحيوان والمتطوعين إذا افترضنا أن الدواء مجهول الهوية لأن الأنترفيرون المنتج يتم تخليقه داخل الجسم وبالتالى لا يتكون له أجسام مضادة ولا يتكسر وبالتالى يكون فى مكان عمله كامل التركيز وهكذا فالمنتظر أى يكون أقوى فى نتائجه عن تلك التى أجريت بالمعامل وعليه وهو دواء متداول ومعترف به إستعمل قديما وحديثا فليس هناك ما يدعو لأى قلق .

معنى ذلك أن الدواء يحقق بالمعامل ظاهرة طبيعية تحدث داخل الجسم وبالتالى يكون أكثر تطابقا على الجسم .

بعد إنهاء البرنامج الأول ضد الإيدز تم الترتيب لبرنامج آخر خاص بالڤيروسات ذات الأهمية العسكرية ومعها الإيدز وتظهر تفاصيله بالصفحتين التاليتين .



U.S. Army Cooperative Antiviral Drug Development Program at the U. S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases Fort Detrick, Maryland 21702-5011

Antiviral drug development is the principal responsibility and function of USAMRIID's' Department of Antiviral Studies. The Department seeks to identify compounds that are effective against exotic viruses posing potential threats to military personnel.

Exotic viral diseases such as Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Lassa fever, Rift Valley fever (RVF), Ebola/Marburg, and Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) represent significant health hazards to persons living in or traveling through endemic regions of the world. Broad-spectrum antiviral drugs, such as ribavirin, have been shown to be highly effective for the prevention or treatment of several of these diseases.

The U.S. Army has developed a Cooperative Antiviral Drug Development Program that occupies a unique place in the worldwide antiviral drug development effort. It focuses on so-called "exotic" tropical viral diseases such as those caused by insect- and rodent-transmitted RNA viruses belonging to Toga, Flavi, Bunya, and Arena, Filoviridae. These diseases occur worldwide but the development of appropriate antiviral therapy is not considered economically feasible by the private sector.

The U.S. Army Cooperative Antiviral Drug Development Program provides complete compound development including *in vitro* assays, animal models, preclinical development, and clinical trials leading to the identification, development, and eventual fielding of promising new antiviral drugs against such "exotic" infections.

Facilities - Drug efficacy studies are currently being conducted on a number of exotic viral agents requiring high level containment at the U.S. Army Medical Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID), Ft. Detrick, Maryland. Primary *in vitro* antiviral testing using prototype viruses representing several classes of human pathogens is being conducted at Southern Research Institute, Birmingham, Alabama. In addition, a strong, cooperative extramural program among universities, industry and other government agencies provides a broad range of basic and applied research on antiviral drugs.

Acquisition of Compounds - Potential antiviral compounds (20 to 50 mg required for complete initial screening) are acquired through inhouse synthesis, pharmaceutical companies, universities and other research or industrial organizations

The Program assures confidentiality of data and protects the potential patent rights of the submitter thru execution of a Material Transfer Agreement with each supplier.

In vitro Assay Systems - Initial *in vitro* testing is against a panel of exotic viruses (yellow fever, Punta Toro, and Venezuelan equine encephalomyelitis (VEE). These viruses are predictive of activity against several important classes of human pathogens. If requested, efficacy against HIV can also be evaluated. The initial assay is an automated MTT system which measures cell viability/cytopathic effect. Promising compounds are more fully evaluated using a broader range of viruses. The number and type of agents evaluated depends on the potential activity of the compounds or the specific interests of the investigators. Antiviral activity of compounds is confirmed by additional *in vitro* test systems (see table) using other viral agents and ELISA technology. Test evaluation data is provided to the submitter as soon as possible. Due to recent changes in program priorities, we can no longer provide any advanced development support of compounds found to have significant activity against HIV alone.

In vivo Assays - Promising compounds can be evaluated for *in vivo* antiviral activity in a wide range of virus/host model systems available at either BL-2, BL-3 or BL-4 levels of containment. These include *in vivo* assays against representative members of the flaviviruses (Japanese encephalitis), bunyaviruses (Punta Toro), alphaviruses (VEE) and arenaviruses (Pichinde) to predict activity for a number of important human diseases. Subhuman primate models that closely mimic several viral diseases are available for

evaluation of highly promising antiviral compounds.

Preclinical Studies - The U.S. Army has a series of contracts to support the preclinical evaluation of compounds to support FDA requirements, including: GMP small- and large-scale synthesis, chemical analysis, short- and long-term toxicity, pharmacokinetics, and formulation.

Clinical Studies/Field Trials - Phase I, II and III clinical studies may be conducted by either a contractor or in a containment suite at USAMRIID. A field trial of ribavirin against HFRS has been completed in China.

Additional Studies - The Program also conducts basic research on empirical and rational antiviral drug development including: QSAR/computer modeling, immunomodulators, mechanisms of action of drugs and drug resistance, development of animal models, and drug synthesis.

For Information on Submitting Compounds or additional information about the program Contact:

Dr. John W. Huggins, Ph.D.
Chief, Department of Antiviral Studies
Virology Division
U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases
Building 1425
Fort Detrick, Maryland 21701-5011
Phone (301) 663-7494, FAX (301) 694-0319
or
Dr. Edward L. Stephen, DVM, Southern Research Institute
Virology Division
U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases
Building 1425
Fort Detrick, Maryland 21701-5011
Phone (301) 663-7494, FAX (301) 694-0319

Antiviral Drug Evaluation Models in the Cooperative Antiviral Drug Development Program

Virus (Disease)		Primary Illness	Complications	In vitro format	Animal Model	Biological Containment
Togavirus						
Venezuelan equine encephalitis	VEE	Febrile illness	Encephalitis	MTT	Mouse, Hamster, Monkey	BL-3
Flavivirus						
Yellow Fever	YF	Hemorrhagic Fever (high mortality)		MTT	Mouse, Monkey	BL-3
Japanese Encephilitis	JE	Encephalitis		MTT	Mouse, Monkey	BL-3
Dengue	DEN	Febrile illness	Hemorrhagic Fever	ELISA	Monkey	BL-2
Bunyavirus						
Rift Valley Fever	RVF	Febrile illness	emorrhagic Fever/ Encephilitis	MTT	Mouse, Hamster, Monkey	BL-3
Sandfly Fever	SF	Febrile illness		MTT	(Human Volunteer Model)	
Punta Toro	PT	Febrile illness (model for RVF)		MTT	Mouse, Hamster	BL-2
Hantaan (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome), HFRS	HTN	Hemorrhagic fever (high mortality)		ELISA	SCID Mouse	BL-3
Crimean-Congo Hemorrhagic Fever	CCHF	Hemorrhagic fever (high mortality)		ELISA	Suckling Mouse	BL-4
Arenavirus						
Pichinde	PIC	None (model for arenaviruses)		ELISA	Guinea pig, Hamster	BL-2
Lassa	LAS	Hemorrhagic Fever (high mortality)		ELISA	Guinea pig, Monkey	BL-4
Junin (Argentine hemorrhagic fever)	JUN	Hemorrhagic fever (high mortality)	Encephalitis	ELISA	Guinea pig, Monkey	BL-4
Filovirus						
Ebola	EBO	Hemorrhagic fever (High mortality)		ELISA	SCID Mouse, Guinea pig, Monkey	BL-4
Marburg	MAR	Hemorrhagic fever (High mortality)		ELISA	SCID Mouse, Guinea pig, Monkey	BL-4
Poxvirus						
Vaccinia	VV	Vaccine complications		MTT	Mouse (tail pox and Encephalitis)	BL-2

إتفاقية نقل مواد (ترجمة)

٢٩ مارس ١٩٩١

قسم علم الڤيروسات بمعامل وزارة الدفاع الأمريكية

عزيزى الدكتور / السيد عيسى

لقد أرسلت إليك صورتين من إتفاقية نقل مواد والمعتاد أن تكون مرتبطة مع برنامج تنمية الأدوية التى لها نشاط ضد الڤيروسات والمخصصة للدراسات التعاونية للكيماويات مع الأمر العسكرى للأبحاث الطبية وتنميتها ولقد أرسلت وصفا معتادا للبرنامج بالإضافة الى معلومات خاصة عن الإتصال المستقبلى بيننا .

ربما تكون عرفت أن ضمانات وزارة الدفاع لأداء أبحاث فى التعرف وتنمية الأدوية التى لها نشاط ضد الإيدز والخاصة للأفراد قد توقفت .

إنه بإمكانى أن أرسل لك بما توصلنا إليه بالمعامل من نتائج ولكن بعض المسارات الأخرى التى تحتاج إغراء التى تجذب نشاط وإنتباه يجب أن توجد .

إننى أعتذر عن التأخير وإننى أعتقد أن الإتصال بين الدكتور ستيفن وبين الرائد ماجد الشافعى بمكتب الملحق العسكرى المصرى فى واشنطن دى سى سوف يكون الآن أسرع طريق لإرسال المستندات المكتوبة .

إن الدواء سيرسل للإختبارات بمجرد إستلام الإتفاقية موقعة منك .

إذا كان لك سؤال يتعلق بالإتفاقية نرجوا الاتصال بالدكتور إدوارد ستيڤن أو بى على تليفون ٣٠١٦٦٣٧٤٩٤ . أرجو إعادة صورتى الإتفاقية موقعة حيث أن واحدة منهما سوف تعاد إليك بعد توقيعها منا .

چون هجنز

تعليـــق :

لقد إستمرت الإتصالات بيننا إلى أن توقفت عندما حدث ألغيت أرقام التليفونات التى كنت أتحدث إليهم فيها وبعد أن أرسلت لهم إتفاقية بإمضائى كطرف ثان وانتظرت طويلا ولم يصلنى النسخة الخاصة بى مما جعل القلق يستبد بى .



DEPARTMENT OF THE ARMY
U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND 21701-5011

March 29, 1991

REPLY TO
ATTENTION OF:

Virology Division

Dr. El Sayed A. Issa
Cairo University
16 Abdul Gelei Street
Hamamat El Koba, #10 Cairo
Egypt

Dear Dr. Issa:

I have enclosed two copies of the Material Transfer Agreement currently in use in conjunction with the antiviral drug development program for the cooperative study of chemicals with the U.S. Army Medical Research and Development Command. I have also enclosed a current description of the program along with specific information regarding future contacts.

As you may now know, the Army's grant to perform research in the identification and development of candidate anti-AIDS compounds has now been stopped. I can provide an initial in vitro HIV test, but other avenues will need to be pursued should interesting activity be found. The compound will be sent for immediate testing upon receipt of the signed agreements. I apologize for the delay. I believe the contact between Dr. Stephen and LCDR Maged Elshafie of the Egyptian Military Office in Washington, D.C. will now be the most expeditious way to send written documents.

If you have questions regarding the Agreement, please contact Dr. Edward L. Stephen or the undersigned at (301) 663-7494. Please return *both* copies signed. One fully executed copy will be returned to you as your record copy.

Thank you for your interest in the antiviral program at Fort Detrick.

Sincerely,

John W. Huggins, Ph.D.
Chief, Department of Antiviral Studies

Enclosures

CF: Dr. Edward L. Stephen, DVM

عقد نقل مادة

ذلك العقد يطبق بموجب قانون نقل التكنولوچيا لعام ١٩٨٦ ، وتعديله - أطراف هذا العقد هما:

معهد الابحاث الطبي للامراض المعدية الخاص بجيش الولايات المتحدة الأمريكية (هنا يطلق عليه اسم المستلم) ، مقره فى فورت ديتريك ، فريدريك ، مريلاند ٥٠١١ - ٢١٧٠٢ و . . . .

. . . .

(هنا يطلق عليه اسم المورد)

باعتبار أن المورد يورد مواد البحث التالية :

(هنا يطلق عليها اسم المواد) و المعلومات المتعلقة (هنا يطلق عليها اسم المعلومات) وايضا ، باعتبار عقود المستلم اسفل ، يتعهد كلا من الطرفان بالآتى :

١) يوافق المستلم على ان المواد والمعلومات تستخدم فى اغراض البحث فقط . أن المواد لن تباع ، تعرض للبيع أو تستخدم للاغراض التجارية ، أو تورد الى أى طرف آخر بدون اذن كتابى مقدما بالموافقة من المورد المسئول الموقع على هذا العقد أو من أى مسئول آخر له السلطة فيما عدا بموجب البند رقم ١٣ من هذا العقد استعمال مثال ذلك أو توريد للمادة سيتعرض للقيود والالتزامات الموجودة فى هذا العقد .

٢) تلك المواد لا تعتبر مملوكة للمستلم ، والمورد يحتفظ بكل حقوق الملكية لتلك المواد ومنتجاتها .

٣) سيحتفظ المستلم بسرية جميع المعلومات المتعلقة بتلك المواد ولن يكشف سرية تلك المعلومات للآخرين بدون اذن كتابى خاص ، مقدما ، ما لم يطلب ذلك بالقانون فى أى حدث ، يجب أن يوافق كلا الطرفين باشراك طرف ثالث فى طلب المعلومات .

MATERIAL TRANSFER AGREEMENT

This Agreement is entered into in compliance with the spirit of the Technology Transfer Act of 1986, as amended. The parties to this Agreement are: The United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (hereinafter called "Recipient"), having an office at Fort Detrick, Frederick, Maryland 21702-5011, and El Sayed A. Issa (16 Abdul Gelel street, Hamamat El Koba, # 10, Cairo, EGYPT)
(hereinafter called "Provider").

In consideration of Provider furnishing the following research materials: Madicassol Powder and liquid as an Inducer of Endogenous Interferons First to exert antiviral activities (significant increase of N.K. cells)
(hereinafter called "Materials") and information relating thereto (hereinafter called "Information"), and further, in consideration of Recipient's agreements below, the parties stipulate as follows:

1. Recipient agrees that the Materials and Information will be used for research purposes only. The Materials shall not be sold, offered for sale, or used for commercial purposes, or be furnished to any other party without advance written approval from the Provider's official signing this Agreement or from another official to whom the authority has been delegated except in accordance with clause 13 of this agreement, and any such use or furnishing of Material shall be subject to the restrictions and obligations imposed by this Agreement.

2. These Materials are not to be considered proprietary to the Recipient, and the Provider specifically retains all intellectual property rights to these Materials and its products.

3. Recipient shall maintain in confidence all Information relating to these Materials and shall not disclose such Information to others without specific written permission, in advance, unless required to by law. In any event, the parties agree to promptly communicate any third party request for information.

٤) عندما لا تستخدم بعد المواد أو المعلومات فى أغراض البحث ، بموجب هذا العقد جميع تلك المواد تدمر أو تحفظ فى مستودع أو تعاد لتوضع فى اماكن مصممة خصيصا عن طريق المورد.

٥) يوافق المستلم ان يكتب تقريرا كل فترة زمنية محددة عن نتائج البحث عن المادة ومنتجاتها للمورد ، اذا تم طلب ذلك ، فان المستلم يوافق على أن يورد كل المعلومات التى تساند نتائج البحث للمورد .

٦) المواد تورد كخدمة لمجتمع البحث - حيث تورد بدون ضمان للتجارة أو الصلاحية لغرض خاص أو أى ضمان آخر لا يوجد تأمين أو تعويض للاضرار تحت هذا لعقد كل طرف سيتعرض لأى اضرار كنتيجة لنشاطاته تحد هذا العقد .

٧) فى جميع المنشورات الشفهية أو الكتابية الخاصة بالبحث الذى تم اجراؤه او يجرى بواسطة المستلم بالمواد الموردة ، يجب أن تذكر مساهمة المورد اما اقرار بالاخطار أو التوثيق المتبادل ايهما أنسب .

لاغراض القيود على كشف المعلومات السرية للمورد ، سيرسل المستلم المنشورات المقترحة للمورد للمراجعة . المورد سيعيد المنشورات المقترحة للمستلم فى خلال ثلاثين يوما من استلام المورد للمنشورات .

٨) أى منتج ينتج عن ذلك النقل للمواد سيكون فى متناول الحكومة المختصة بأغراض البحث ولاستخدام الحكومة فى تسهيلاتها الاكلينيكية أو التكاليف عند الطلب .

٩) إذا قرر أى من الطرفين ان ينضم إلى مشروع بحث تعاونى مستخدما تلك المادة ، سينفذ أمر رسمى للبحث التعاونى وعقد للتنمية (س ر د أ) كما هو مصرح بقانون نقل التكنولوچيا الفيدرالى لعام ١٩٨٦ .

4. When the Materials or Information are no longer being used for research purposes, in accordance with this Agreement, all such Materials will be destroyed or retained in a repository or returned to a place specifically designated by the Provider.

5. Recipient agrees to report in a timely manner the results of any research with the Material and its products to the Provider. If requested, recipient agrees to provide all data supporting research results to the Provider.

6. The Materials are provided as a service to the research community. They are provided without warranty of merchantability or fitness for a particular purpose or any other warranty, expressed or implied. No indemnification for damages is intended or provided under this Agreement. Each party shall be liable for any damages it incurs as a result of its activities under this Agreement.

7. In all oral or written publications concerning the research done or to be done by Recipient with the provided Materials, Provider's contribution is to be expressly noted, by either acknowledgement or coauthorship, as appropriate. For the purpose of restricting any disclosure of Provider's confidential information, Recipient will send proposed publications to Provider for review. Provider will return the edited proposed publications to Recipient within thirty (30) calendar days of their receipt by Provider.

8. Any product resulting from this transfer of Materials shall be made available to the Government for research purposes and for use by the Government in its clinical facilities free or at cost upon request.

9. If the parties decide to engage in a cooperative research project using this material, a formal written Cooperative Research and Development Agreement (CRDA) will be executed as authorized by the Federal Technology Transfer Act of 1986.

١٠) الطرف الفيدرالى من هذا العقد يوافق على ان لا يقدم أى شكوى أو دعوى تخص هذا العقد ، المواد أو منتجه تطبيقا للتوصية الحكومية .

١١) ذلك العقد يطبق طبقا للقانون الفيدالى .

١٢) «تستخدم عندما يكون المستلم هو معمل الولايات المتحدة الأمريكية» : تختبر المواد بواسطة واحد أو أكثر من معامل المستلم ، المعامل الفرعية أو معامل الاختبار الخاصة بالعقد ، سوف لا تورد الى معامل أخرى لاى شركة أخرى فى مجال الصناعات الدوائية أو الكيميائية بدون تصريح من المورد ذلك العقد سارى المفعول بداية من آخر تاريخ لتوقيع المسئولين المصرح لهم بذلك بالنسبة للطرفين وستكون سارية المفعول لمدة أربع سنوات .

اسم المنظة

التوقيع .... التاريخ ....

الاسم بالآلة الكاتبة ....

العنوان ....

اسم المنظة ....

التوقيع .... التاريخ ....

الاسم بالآلة الكاتبة ....

العنوان ....

....

10. The non-Federal party to this Agreement agrees to make no claim or inference regarding this Agreement, the Materials or its product, which implies governmental endorsement or recommendation.

11. This Agreement shall be construed in accordance with Federal Law.

12. (To be used when Recipient is U.S. Army laboratory): The Materials will be screened by one or more of the Recipient's laboratories, affiliated laboratories, or contract testing laboratories; they will not be provided to the laboratories of any other company in the pharmaceutical or chemical industries without permission of the Provider.

This agreement is effective as of the last date of signature of all authorized officials of the parties and shall be effective for four years.

(Organization Title)

(Signature) Date

(Typed Name)

(Title)

(Organization Title) Dr\EL Sayed A. Issa

(Signature) Elsayed A. Issa June. 1 - 1991 Date

(Typed Name) EL Sayed A. Issa

(Title)

(Induction of Antiviral Activities)

معهد الأبحاث الجنوبى :

فى ٢٢ من إبريل عام ١٩٩٢ تسلمت هذه الرسالة من معهد الأبحاث الجنوبى من برمنجهام ولاية الاباما الأمريكية (S.R.I.) وهو ربما يكون من المعاهد التى تقوم بأبحاث خاصة لوزارة الدفاع الأمريكية .

عزيزى الدكتور عيسى :

حيث أنك تعلم بأن برنامج أبحاث مضادات الإيدز الذى قامت به وزارة الدفاع الأمريكية فى معاهد أبحاث الأمراض المعدية (USAMRIID) لعدة سنوات لتنمية عقارات علاجية ووقائية للإستخدام ضد الڤيروسات الغريبة والتى لها أهمية عسكرية كبيرة قد ألغى حديثا وذلك لإفتقار التمويل وذلك فى العام المنصرم ١٩٩٢ .

ولهذا السبب فإن ما كان يقوم به المعهد لحساب (USMRRIID) من أبحاث بدون مقابل وذلك بالإتفاق بينهما لم يعد قائما لك أو لمنظمتك ، هذا لسوء الحظ حيث كان هذا البرنامج يقدم خدمات اختيارية مجانية للمتقدمين بعقاراتهم لتنمية تلك التى لها قدرة ضد الأمراض التى تهدد القوات المنتشرة حول العالم .

إن برنامج البحث الخاص بوزارة الدفاع الأمريكية كان مجديا لك ولزملائك فى مجال أبحاث مضادات الڤيروسات وقد ساعد على إيجاد امكانيات بحثية لمركباتكم ضد ڤيروس الإيدز (H.I.V.) فى المعامل .

إن الشلل الذى أصاب البرنامج يأتى فى الوقت الذى وجد فيه عقارات لكم مثيرة وجديدة ولها فعالية مميزة ضد الڤيروسات الغريبة ومنها الإيدز وقد أثبتت ومتاحة حاليا لمزيد من البحوث بالمعامل وعلى الحيوان .

إننا نشعر أن مؤديات ونتائج لم يكشف عنها فى هذا البرنامج كانت مغرية ودرست كثيرا بإتجاه الاستخدام الطبى لها . إنه من الضرورى أن بعض ميكانيكياته أن تُنمى لهذا العمل القيم أن تستمر .

نحن فى معاهد الأبحاث الجنوبية نرغب أن نحافظ على هذا البرنامج الخاص بدوائك لك وذلك بإتفاق مباشر بيننا من أجل المؤديات المغريه الفعالة التى نميت خلال برنامج وزارة الدفاع الأمريكية السابق ونحن نود أن نؤكد ذلك ونحن الآن فى حرية لنقدم لك مجالا أوسع بإتجاه الڤيروسات





April 22, 1992

Dr. El Sayed A. Issa
Cairo University
Hamamat El Koba, #10
Cairo, Egypt

Dear Dr. Issa:

As you may already know, the Antiviral Research Program - conducted by the U. S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) for many years to develop new chemotherapeutic and chemoprophylactic agents for use against exotic viruses of potential military importance (e.g., Toga-, Flavi-, Bunya-, Arena-, and Rhabdo-viruses, etc.) - has recently been canceled due to a lack of funding in fiscal year 1992. For this reason, the free antiviral screening conducted by Southern Research Institute for USAMRIID under contract with the U.S. Army is no longer available to you or your organization. This is unfortunate since this program provided a free testing service for worldwide suppliers of potential antiviral drugs, including your own organization. At the same time it provided the United States with a ready supply of compounds for such screening and for the development of effective countermeasures against potential biological threats to our military forces deployed around the world.

The Army's antiviral screening program has been a productive one for many of you and your colleagues in the field of antiviral research and has also helped to provide a mechanism for the screening of your compounds against the human immunodeficiency virus (HIV-1) *in vitro*. The collapse of the Army's antiviral research program comes at a time when many new and exciting candidate antiviral drugs, with significant activity against the exotic RNA viruses and HIV-1, have been identified and are now available, on hand, for further evaluation both *in vitro* and *in vivo*. We feel that important leads uncovered during this program should be pursued and studied further towards their clinical use. It is essential that some mechanism will be developed for this worthwhile work to continue.

We at Southern Research Institute (SRI) wish to maintain the antiviral screening program for you under direct contract with us in order to pursue active leads developed during the Army's drug research program. We would also like to emphasize that we are now free to offer you an expanded spectrum of target viruses, including many of those viruses which are important human pathogens in the developed countries of the world and, therefore, of greater commercial relevance (e.g., influenza viruses, parainfluenza viruses, respiratory syncytial virus, hepatitis viruses, rhinoviruses, picornaviruses, rotaviruses, etc.).

المستهدفة شاملة تلك الڤيروسات التى لها أهمية بالجراثيم التى تصيب الإنسان فى البلاد النامية فى العالم ولهذا فهى ذات عائد تجارى مثل الإنفلونزا وغيرها .

إن معهد الأبحاث الجنوبى يستطيع أن يقدم خدماته والتى أخليت من قبل معاهد وزارة الدفاع الأمريكية بالنسبة لبرنامج أبحاث مضادات الڤيروسات وذلك بأسعار وتكلفة معقولة تعتمد على عدد المركبات أو المواد الطبيعية المعروضة علينا وعدد الڤيروسات والتى ضدها ستختبر تلك المواد

نحن نقدم لك ثقة كاملة وإتصال مباشر معنا وعائد يكون سريعا وقته وذلك فى تقرير نتائج أبحاث مضادات الڤيروسات أكثر مما هو ممكن بالنسبة لبرنامج وزارة الدفاع .

إذا فهو بإمكاننا أن نمدك بمعلومات أضافية بالنسبة لبرنامجنا للخدمات البحثية لنناقش معك إحتياجاتك البحثية الفردية فإذا كان كذلك نرجوا الإتصال مع دكتور ويليام شانون أو الدكتور چورما كيرزى .

SRI can offer most of the services vacated by USAMRIID's antiviral research program for a very reasonable cost, depending upon the number of compounds or natural products submitted and the number of target viruses against which the materials will be evaluated. We offer you full confidentiality, direct communication with us, and provision of a more rapid turn-around time in reporting of the antiviral screening results than was possible through the Army's program.

If we can provide you with additional information on our antiviral screening services and discuss your individual antiviral testing needs, please contact either of us.

Sincerely,

Dr. William M. Shannon, Ph.D.
Director
Microbiology Research Department
(205) 581-2227

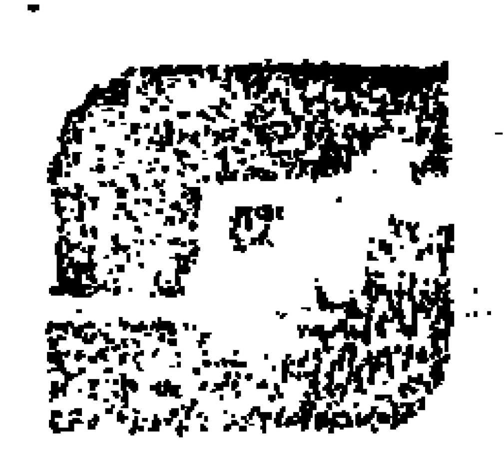
Dr. Jorma J. Kirsi, Ph.D.
Section Head
RNA Virus Research Section
P-3 Containment Facility
(205) 581-2274

nh

بعد دراسة هذا الخطاب تأكد لى أن ما اصابنى من إحباط كانت له مبرراته القوية .

لقد أرسلت لمعهد الأبحاث الجنوبية فاكس أطلب منهم معلومات عن ما تم من أبحاث سابقة ونتائجها بخصوص ما تقدمت به من دواء للبحث والذى تم تحت كفالة (USAMRIID) وطلبت منهم أيضا تفاصيل ونفقات ما سوف يقومون به من أبحاث فى معاملهم .

بعد ذلك بفترة قصيرة أرسلو لى فاكس بما يسمى عرض مضادات الڤيروس مكونا من ١٧ سبعة عشر صفحة وبها كل التفاصيل والتكاليف والتى وجدتها مكلفة جدا بالنسبة لى .



Southern Research Institute

2000 Ninth Avenue South, Birmingham, AL 35205
P. O. Box 55305, Birmingham, AL 35255-5305

FAX Number: (205) 581-2877
Main Number: (205) 581-2000

FAX COVER SHEET

To: DR. El Sayed A. Issa Date: 7-17-1992

Company: NOT KNOWN

City/State/Zip: Kuwait City, Kuwait

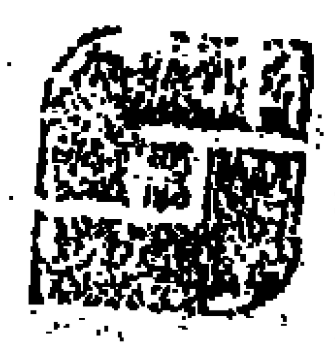
FAX #: 9-011-965-477-4220
-392-2252

Comments: ANTIVIRAL Proposal

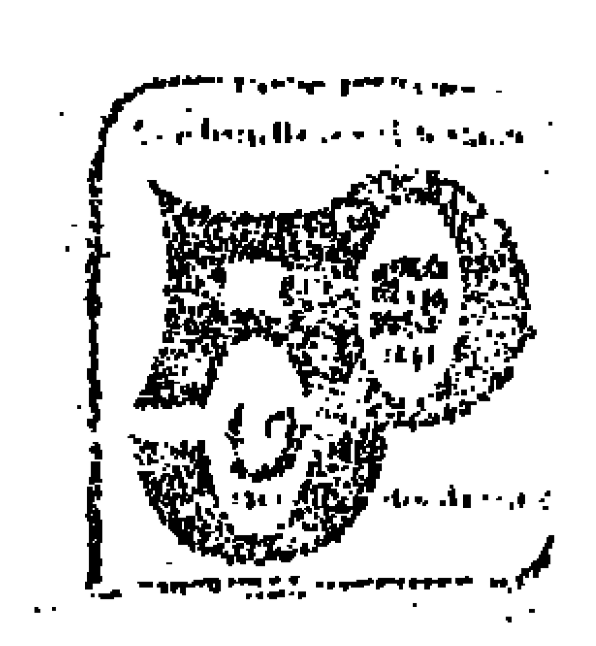
From: DR. J. Kirsi Direct #: (205) 581 ______

Project Number: ______ Page 1 of 15

على الصفحة اليسرى الورقة الأولى للفاكس ذو السبعة عشر ورقة بكافة تفاصيل النفقات المطلوبة والحقيقة أنهم يريدون البداية من أول خطوة بحثية وهذا أيضا مكلفا فى الوقت لشئ قد أثبت من قبل وأيضا لقناعتى أن ما أثبت من أن الدواء يزيد الخلايا القاتلة الطبيعية يكفى لسد كل محاور البحث من حيث الأمان والفعالية وحيث سبق شرحه من قبل .



Southern Research Institute



July 16, 1992

Dr. El Sayed A. Issa, M.D.
Jahra City
Kuwait

Dear Dr. Issa:

Thank you for your letter in which you inquired about the cost of continuing the screening of materials from your laboratory for antiviral activity in vitro at Southern Research Institute.

We can screen natural and fermentation products, as well as synthetic chemical compounds, at a very reasonable cost, in an initial pre-screening protocol similar to that employed under the auspices of the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) until recently when the program was canceled.

The target viruses that are immediately available in the pre-screen assay format are the agents which would provide you with the most economical program. These viruses and the estimated cost involved in our testing your submitted materials are as follows:

1. Yellow Fever (YF) virus (Representative flavivirus and Hepatitis C Virus surrogate):

2. Punta Toro (PT) virus (Representative bunyavirus)

3. Venezuelan Equine Encephalomyelitis (VEE) virus (Representative togavirus).

4. Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) (Representative retrovirus)

Number of Materials Submitted per Year	Estimated Cost per Material Per Virus				Total Estimated Cost
	YF	PT	VEE	HIV	
500	35	35	35	60	$ 82,500
300	35	35	35	60	$ 49,500
100	40	40	40	75	$ 19,500
30	50	50	50	100	$ 7,500
Minimum of 5 materials	50	50	50	100	$ 1,250

دراسات عن الإنتروفيرون (الرصاصة السحرية) :

حيث أنني أركز على الإنترفيرون (ألفا وبيتا وجاما) سأعرض بعض ما ذكر من دراسات بحثية عالمية عنه تدعيما لما توصلت إليه .

إن الإنترفيرون يعتبر بصفة عامة أول خط دفاعي عن الجسم ضد عدوى الفيروسات المؤذية ولهذا فقد جذب إهتمام عظيم كمؤثر حيوى فى حالات العدوى الفيروسية الخطيرة وذلك خلال العقود الثلاثة الماضية .

وكان لإفتقار الوسائل لإنتاجه بكمية كبيرة متميزة معوق كبير فيما عدا ما يستخدم للابحاث الطبية ولقد كان لإكتشاف الإنترفيرون كمضاد للتضخم والأورام قد ولّد إهتمام مكثف عن كفاءته ضد الأورام الخبيثة .

المنبهات الطبيعية لإنتاجه وتخليقة داخل الجسم هى كما يلى :

١) ما ينتج فى الخلايا من خيوط (.R.N.A) المضاعفة نتيجة التكاثر الفيروسى .

٢) ما يحدث على سطح الخلايا من استجابات لوجود الأجسام المضادة .

٣) بروتين اللكتين (Lectins) الفسيولوچية المعروفة والتى تؤدى إلى حدوث ما يسمى أجلوتينيتشن (تسلق كرات الدم الحمراء فوق بعضها) .

فى وجود تتنبيه إبتدائى أو تمهيدى من المنبهات السابقة يحدث حالة تحتية تنظيمية حيث الخلايا المستهدفة تتحول من حالة عدم المسؤولية حيث أشاراتها مخفية إلى حالة المسئولية ويحدث تنبيه لتخليق الانترفيرون حتى يحدث تأثيراته الشفرية النووية سواء فى الخلايا المستهدفة القريبة أو البعيدة .

بإلتصاق الانترفيرون بالمستقبل الغشائى الخاص به على الخلية المصابة ليس فقط ينتج طبيعيا حالة تضادللفيروسات بطريقة مباشرة ولكن أيضا يحدث تأثيرات أخرى متنوعة :

١) مضاد الفيروسات : طيف واسع تضاد للفيروسات يتبعه إيقاف تخليق البروتين فى الخلايا المصابة المستهدفة .

٢) مضاد لتضخم الأورام : إيقاف نمو الخلايا المصابة دون تأثيرات سامة للخلايا السليمة .

---

* **اللكتين :** هى نوع من البروتينات تسود فى بذور اللوچيم (Legumes) فهى تلتصق إلى مستقبل خاص يحتوى على مواد كربوهيدراتية فى مراكز على كرات الدم الحمراء مسببة لها ما يسمى (Agglutination) أى تسلق كرات الدم الحمراء فوق بعضها .

٣) الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K. cells) :

تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية ضد خلايا الأورام فى المعامل وربما يكون مسئولا أيضا على الحيوان والإنسان فى ايقاف نمو خلايا الأوارم . . . الخ

٤) تنبيه الإبتلاع (Phagocytoosis Stimulation) :

ينبه خلايا المكروفاج (Machrophage) لزيادة الإبتلاع غير المتخصص أى مباشرة وذلك فى المعامل .

٥) تقليل أو إسراع الخلايا الليمفاوية في تخليق الأجسام المضادة .

٥) وجـدت براهين مـن خـلال أمـراض اضطراب المناعة الذاتية (Auto Immune Diseases)

أن الإنترفيرون يتحكم فى الخلايا الليمفاوية "Ts" المهبطة التى تتحكم بشكل كبير فى التأثير المناعى .

٧) تأثيرات أخرى متنوعة (Differentiation Modulation) :

فى المعامل وجدت براهين ضد أنواع اللوكيميا .

إن نشاطات الإنترفيرون البيولوچية يعطى الإنطباع أن هناك ميكانيكية جزيئية محددة لهذه الأدوار الحيوية .

إن المشكلة الرئيسية للإنترفيرون هى توافره فى كميات محددة فقد كان المخزون منه عام ١٩٨٠ تكاد تكفى لعلاج مائتى مريض مدة شهر واحد بتكلفة ٣٠٠٠٠ ثلاثون ألف دولار للمريض الواحد .

مشكلة أخرى هى عندما يأخذ الانترفيرون بالحقن يقل تركيزه بنسبة كبيرة نتيجة تكون مضاد الإنترفيرون داخل الجسم ويتكسر بفعل عوامل أخرى فلا يصل إلى مكان عمله إلا بتركيز ضعيف حوالى ٢٠٪ فيحدث تأثيراته فعليا أقل من قدراته الحقيقية .

إن وصول كمية وافية من الإنترفيرون إلى مكان عمله سوف لا يكون هناك أى تساؤل عن أن هذا المؤثر الحيوى سوف يلعب الدور الأعظم فى حياة المهددين بأمراض الفيروسات .

هناك أيضا نشاط متميز تحفيز ضد إطالة أمد التخلص من تصلب الشرايين المضاعف لمرضى هذا المرض .

التقارير الحديثة دعمت إستخدام الإنترفيرون فى عديد من الأمراض المعدية الفيروسية والميكروبية والفطرية . وحيث أن سمية الإنترفيرون تعتبر مهملة إذا ما قورنت بأشكال العلاجات الأخرى فى حد ذاته يعتبر مشجعا .

الأورام والأمراض الخبيثة :

إن المادة المكتوبة تركز على الإنترفيرون والخلايا القاتلة الطبيعية على أساس أنهما العامل المقوى الرئيسى لجهاز المناعة ومن ثم الميكانيكية الرئيسية لتحطيم الأورام والأمراض الخبيثة .

إن جهاز المناعة يتداعى بسبب عوامل معدية (Infcctive Agents) أو عندما يكون فى حالة غير عادية أو متهيجة .

كثير من الحالات المرضية تحدث عندما يفشل رد الفعل المناعى أن يتوافق بدقة مع تجمعات الخلايا المنحرفة (كما فى الأمراض الخبيثة) أو يصبح غير مهيئ أو مرتب لأسباب مرضية (كما فى أمراض المناعة الذاتية (Auto Immune Diseases)]

إن الدور الحميد لجهاز المناعة مطلوب فى الحالات الآتية :

١) زيادة حدوث الأورام كنتيجة لإبطال المناعة .

٢) زيادة حدوث الأورام التى تتبع حالات نقص فى جهاز المناعة .

٣) لقد وجدت دلائل على حيوية دور جهاز المناعة ميكانيكيا فى إحجام نمو الأورام وخاصة التى منبعها إصابة ڤيروسية أو مواد كيماوية ذات تأثير سرطانى .

تلك كانت دلائل على أن جهاز المناعة يلعب دور الإشراف والتوجيه فى البحث عن وتحطيم الخلايا السرطانية التى تتكون أولا بأول .

إن معظم الأورام التى تحدث ذاتيا هى فقط ضعيفة الإظهار كجسم غريب إن لم يكن معدومة الإظهار مما يعكس مقدرة الأورام على الهروب من الميكانيكية الدفاعية المناعية للجسم وذلك على النحو التالى :

١) عوامل إيقاف جهاز المناعة التى تنتجها الأورام .

٢) الإخفاء والتغطية لكل عوامل الإظهار على الأورام حتى لا تبدو كجسم غريب مما يغطى على قدرات جهاز المناعة .

٣) طمس إشارات التعرف على سطح الخلايا المتورمة بالأجسام المضادة وبذلك لا يمكن لجهاز المناعة التعرف عليها .

٤) تحور سطح الخلايا المتورمة بما عليها من عوامل لإظهار على أنها جسم غير غريب فى مواجهة جهاز المناعة .

٥) نمو وزيادة حجم الورم فى مواقع لا يقربها جهاز المناعة .



عدم كفاءة العلاجات المناعية الحالية :

١) بصفة عامة غير فعالة وليست العلاج حسن الإختيار حتى إذا إقترنت بالعلاجات الكيماوية .

٢) قد تسرع من نمو الأورام بطمس علامات الإظهار الورمية على أنها جسم غريب .

العلاج الإشعاعى والكيماوى له تأثير مؤذى وهدام على الخلايا المصابة والخلايا السليمة القريبة منها مما يزيد من بلاء المريض .

عشب السنتيللا أو الماديكاسول كمضاد للأمراض الخبيثة :

إن المستحضر كمحفز لتخليق الإنترفيرون داخل الجسم متوافقاً مع الخلايا والأنسجة بالتركيز الكافى نتيجة للتنظيم الشفرى النووى له ولفعالياته .

للإنترفيرون **(الرصاصة السحرية)** نشاطات ضد الفعاليات السرطانية ذلك لوجود الخلايا القاتلة الطبيعية أيضا والتى يزيدها الإنترفيرون فتحدث دوريها المباشر والغير مباشر لتحطيم الأورام والأمراض الخبيثة الأخرى .

الدور المباشر للخلايا القاتلة الطبيعة (N.K) فريد حيث لا حاجة للتعرف الأولى أن هذه الخلايا سرطانية أم لا بناء على العلامات السطحية لها فيدمرها مباشرة والدور الغير مباشر الذى يحتاج لعلامات على سطح الخلايا السرطانية ليتعرف عليها ويتعامل معها للقضاء عليها .

هذين الدورين ليس لهما دور سلبى على الخلايا السليمة وهذا يؤكد الأمان فيهما لهذا فإن الخلايا القاتلة الطبيعية تعتبر المسار الأساسى فى حفز وزيادة الاستجابة المناعية بالإضافة لدورها ضد ڤيروسات (أڤيان ميبلوبلاستوزس) مصدر تكوين الميلوبلاست أساس مرض سرطان الدم (اللوكيميا) .

وبالنسبة للعلاج فإننى أتنبأ أنه يحتاج مدة أسبوعين حسب الجرعة العادية متبوعة بإسبوعين آخرين للتثبيت والحفاظ على ميكانيكية العمل لفترة منعا للإنتكاس .

وفى حالة الأوام فربما تحتاج لمدة من شهر إلى شهرين تبعا لشدة المرض ما عدا الحالات المتأخره المرضية فهى تحمل شكوك فى شفائها ولكن سوف يكون هناك تحسن ولو بسيط والمقصود هنا الدرجة الرابعة .

إنه وحسب ما سبق يعتقد أن الدواء يحول الأورام إلى مصانع لإنتاج الانترفيرون .

نبذة عن مرض الإيدز المرعب (AIDS) :

إن مرض نقص المناعة المكتسبة هو مرض وبائى مرعب وهو منتشر الآن بدرجات متفاوته بالعالم وهو يحطم قدرة الإنسان المصاب به فى المقاومة تاركا الجسم مفتوحا ليهاجم بكل الجراثيم الغريبة والنهازة للفرص وأيضا بلأمراض الخبيثة مؤدية إلى فشل خطير فى جهاز المناعة .

إن ڤيروس (.H.I.V) يصيب الخلايا الليمفاوية (T4) ويتكاثر بها مما يؤدى إلى إفتقار دورها المناعى الكبير ويتبع ذلك الإصابة الثنائية بكل أنواع البكتريا والفطريات والڤيروسات الخطيرة مصحوبا بنوع مميز ونادر من السرطانات التى تسمى (كابوسى ساركوما) .

إن بعض المصابين أكثر إصابة من الآخرين والبعض يبقى سليما لا تبدو عليه أعراض المرض لسنوات وذلك يعتمد على درجة المقاومة المناعية وتتدرج حالات المرض من تلك التى ليس بها أعراض ثم (A.R.C) وهى الدرجة الوسطى بأعراض متوسطة ثم أخطرهم ما ينمو إلى الإيدز (أقصى درجات الإصابة بڤيروس (.H.I.V) .

إنه من المعروف حاليا أنه موضوع الساعة وليس هناك علاج و الذى مازال بعيدا وما هو متوقع إن وجد فيما بعد فسوف يكون مجموعة أدوية متعددة ولهذا فإن إيجاد علاج للإيدز هو الموضوع الذى يفوق غيره أهمية .

إن ما يحدث فى خصوص العلاج على مستوى العالم هو صراع محموم وممتد على الساحة الدولية لكسب السباق الدولى للعظمة والمجد بالإضافة للعائد إذا ما وجد علاج .

الرصاصة السحرية وعلاج الإيدز :

إن الأمل ينعقد الآن وقد تحقق على الإنترفيرون كعلاج وكمادة طبيعية وكمؤثر بيولوچى حيوى لأن له تأثير مضاد للڤيروسات بالصورة الإعتيادية فى البداية متبوعة بتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية التى تحدث تأثيرها القاتل المباشر والغير مباشر على الخلايا المصابة والسرطانية كما يفترض لدور تلك الخلايا لنشاطها على الخلايا الأساسية الأولية (Stem cells) للدم لتعمل على إعداد جيوش جديدة والتى تكون فيما بعد خلايا جهاز المناعة وخلايا الدم الأخرى والتى تعتمد على الظروف المحيطة .

يتحقق هذا الدور باستخدام أعشاب السنتيللا وأدويتها بالجرعات المنصوص عليها ١-٢ حبة ثلاث مرات يوميا لتحث على تخليق الإنترفيرون بصورة طبيعية داخل الجسد كافية لمقاومة الأمراض المعدية والوبائية والسرطانية دون تأثير ضار على الخلايا السليمة .

إن المستحضر وبناء على ما سبق دراسته فى هذا البحث سوف يكون القوة العلاجية ضد ڤيروس (H.I.V.) حيث يتم القضاء على الخلايا المصابة بالڤيروس .

كما سيتم القضاء على الإلتهابات الإصابية بالميكروبات والفطريات (Secondery Infection) النهازة وهى المسؤولة عن حالة الإنهيار التى تصيب الجسم بالإضافة إلى أنواع السرطانات الأخرى وأهمها كابوسى ساركوما ، ويتبع ذلك عملية ترميم وإصلاح وتجديد للخلايا .

إذن يتم ذلك بتأثير الإنترفيرون بالاضافة للدور المباشر والغير المباشر للخلايا القاتلة الطبيعية بالاضافة لدور الخلايا المتجددة لجهاز المناعة مثل الخلايا الليمفاوية "T" تى وخلايا الميكروفاچ وغيرها .

سوف يكون من السهل علاج الحالات التى ليس لها أعراض رغم الإصابة فى أقل من شهر وبالنسبة للحالات المتوسطة الإصابة ([AIDS Related Complexes) [A.R.C.]) بالاضافة لبدايات حالات الإيدز وأعتقد أن تلك الحالات ستأخذ من اسبوعين إلى شهرين ويبدأ التحسن من البداية العلاجية حيث سيتغير لون الجلد نتيجة التخلص من كابوسى ساركوما وسيتستعيد الجسم حيويته فى الأيام الأولى للعلاج ويستمر لفترة أخرى فى أخذ العلاج حتى نحافظ على ما تم والتأكد من القضاء على الڤيروس .

وما أنصح به هو عزل الڤيروس وقياس الإنترفيرون مع الخلايا القاتلة الطبيعية قبل وأثناء وبعد إتمام الشفاء بالإضافة إلى إجراد إختبارات الإليزا (Eliza) وإختبار البقعة الغربية (West-ern Blot Test) .

بالنسبة للدرجات الثلاثة للمرض سيكون هناك تحسن تدريجى أولا بالتخلص من حالة الإعياء وإستعادة الحيوية وإيقاف نقص الوزن كنتيجة لإسترداد التوازن تدريجيا فى خلايا جهاز المناعة وبالتالى فى الدورة الدموية كلها متغلبة على إلتهابات الإصابة الثنائية(Secondery Infection) والتى هي سبب الإعياء متبوعة بإستعادة لون الجلد الطبيعى كنتيجة مباشرة للتخلص من كابوسى ساركوما السرطانية وذلك فى خلال عشرة أيام من بداية العلاج .

بعد شهر من العلاج أتوقع أى يسترد الجسم الوزن المفقود مع استعادة النشاط الكامل ولكن يستمر العلاج حتى بعد الشفاء لفتره شهر آخر للمحافظة وعدم الإنتكاس .

يمكن إستخدام العلاج أيضا للوقاية أو العلاج السريع فى بداية المرض لأن جهاز المناعة المحقق زيادة كفاءته كفيل بأن يتخلص من الإصابة قبل أن يَثبت الڤيروس أقدامه ويتمكن من الجسم .

إن التأثير الفسيولوچى للدواء غير مباشر يعتمد على تخليق الإنترفيرون داخل الجسم الذى له دوره المضاد للڤيروسات الإعتيادى الأولى بالإضافة لأنه يزيد الخلايا القاتلة الطبيعية زيادة متميزة فى كل الأحوال والتى تقتل بطريقتها الغير متخصصة (المباشرة) والمتخصصة (الغير مباشرة) مع تنشيط باقى خلايا الدم وبناء على هذا الدور فليس هناك أى أذى للخلايا السليمة .

بالنسبة لحالات الإيدز القوية فإنه سيكون هناك تحسن تدريجى ولكن هناك شكوك فى تمام الشفاء .

CERTIFICATE OF REGISTRATION



OFFICIAL SEAL

This Certificate issued under the seal of the Copyright Office in accordance with title 17, United States Code, attests that registration has been made for the work identified below. The information on this certificate has been made a part of the Copyright Office records.

Marybeth Peters
REGISTER OF COPYRIGHTS
United States of America

FORM TX
For a Literary Work
UNITED STATES COPYRIGHT OFFICE

TXu 657-406

EFFECTIVE DATE OF REGISTRATION
AUG 24 1994
Month Day Year

DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE. IF YOU NEED MORE SPACE, USE A SEPARATE CONTINUATION SHEET.

1 TITLE OF THIS WORK ▼
THE MAGIC BULLET ALREADY ACCESSIBLE

PREVIOUS OR ALTERNATIVE TITLES ▼
IDEAL DEVELOPMENT OF IMMUNE SYSTEM BY THE NEW USE OF CENTELLA ASITICA PLANT OR IT'S EXTRACTS

PUBLICATION AS A CONTRIBUTION If this work was published as a contribution to a periodical, serial, or collection, give information about the collective work in which the contribution appeared. Title of Collective Work ▼

If published in a periodical or serial give: Volume ▼ Number ▼ Issue Date ▼ On Pages ▼

2 **a** NAME OF AUTHOR ▼
EL SAYED ABDUL ALEEM SALIH ISSA

DATES OF BIRTH AND DEATH
Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"?
☒ Yes
☐ No

AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE
Name of Country
OR { Citizen of ▶ EGYPT
Domiciled in ▶

WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK
Anonymous? ☐ Yes ☐ No
Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions.

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of material created by this author in which copyright is claimed. ▼
SUFFICIENT INTERFERONS WITH SIGNIFICANT INCREASED NATURAL KILLER CELLS TO COMBAT VARIOUS DISEA[SES]

NOTE
Under the law, the "author" of a "work made for hire" is generally the employer, not the employee (see instructions). For any part of this work that was

b NAME OF AUTHOR ▼

DATES OF BIRTH AND DEATH
Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"?
☐ Yes
☐ No

AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE
Name of Country
OR { Citizen of ▶
Domiciled in ▶

WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK
Anonymous? ☐ Yes ☐ No
Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions.

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of material created by this author in which copyright is claimed. ▼

NAME OF AUTHOR ▼

DATES OF BIRTH AND DEATH
Year Born ▼ Year Died ▼

Was this contribution to the work a "work made for hire"?
☐ Yes
☐ No

AUTHOR'S NATIONALITY OR DOMICILE
Name of Country
OR { Citizen of ▶
Domiciled in ▶

WAS THIS AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK
Anonymous? ☐ Yes ☐ No
Pseudonymous? ☐ Yes ☐ No
If the answer to either of these questions is "Yes," see detailed instructions.

NATURE OF AUTHORSHIP Briefly describe nature of material created by this author in which copyright is claimed. ▼

YEAR IN WHICH CREATION OF THIS WORK WAS COMPLETED
1993 ◀ Year
This information must be given in all cases.

b DATE AND NATION OF FIRST PUBLICATION OF THIS PARTICULAR WORK
Complete this information ONLY if this work has been published.
Month ▶ Day ▶ Year ▶
◀ Nation

4 COPYRIGHT CLAIMANT(S) Name and address must be given even if the claimant is the same as the author given in space 2. ▼
EL SAYED ABDUL ALEEM SALIH ISSA
16 ABDUL GELEL STREET, HAMAMAT EL-KOBA APP. 10
CAIRO, EGYPT.

See instructions before completing this space.

TRANSFER If the claimant(s) named here in space 4 is (are) different from the author(s) named in space 2, give a brief statement of how the claimant(s) obtained ownership of the copyright. ▼

APPLICATION RECEIVED
AUG 24 1994 NOV 01 1994
ONE DEPOSIT RECEIVED
AUG 24 1994
TWO DEPOSITS RECEIVED
FUNDS RECEIVED
DO NOT WRITE HERE OFFICE USE ONLY

MORE ON BACK ▶ • Complete all applicable spaces (numbers 5-11) on the reverse side of this page.
• See detailed instructions. • Sign the form at line 10.

DO NOT WRITE HERE
Page 1 of ____ pages

دعـــــوة

ولما كانت تلك هى النتائج الطبية لهذا العشب الطبيعى الذى أراد الله سبحانه وتعالى أن يتواجد فى أماكن كثيرة على سطح كرتنا الأرضية ... فقط ... ندعوا كل الجهات المختصة ... كل فى مجال تخصصة إلى العمل الدائب من أجل توافر هذا العُشب السحرى زراعة وصناعة وفى هذا الإتجاه فقد أرسلت بنسخة من الكتاب قبل الطبع الى كل من .

١ - ديوان رئيس الجمهورية فى ٩٤/٨/٣٠ بالقاهرة

٢- للبيت الأبيض الأمريكى فى ١٥ سبتمبر ٩٤

٣- للشركة المنتجة للمستحضر الطبى بباريس فى ٩٤/٨/٣٠

٤- وفى إبريل عام ١٩٩٥ إلى السيد مدير البرنامج القومى الأمريكى لأبحاث الإيدز وذلك عن طريق السفاره الأمريكية بالكويت .

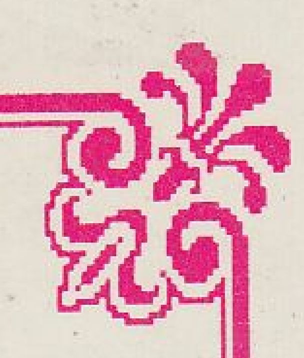
٥- وفى يوليو ١٩٩٥ الى السيد رئيس مجلس إدارة شركة (سيد للأدوية)

والله ولى التوفيق

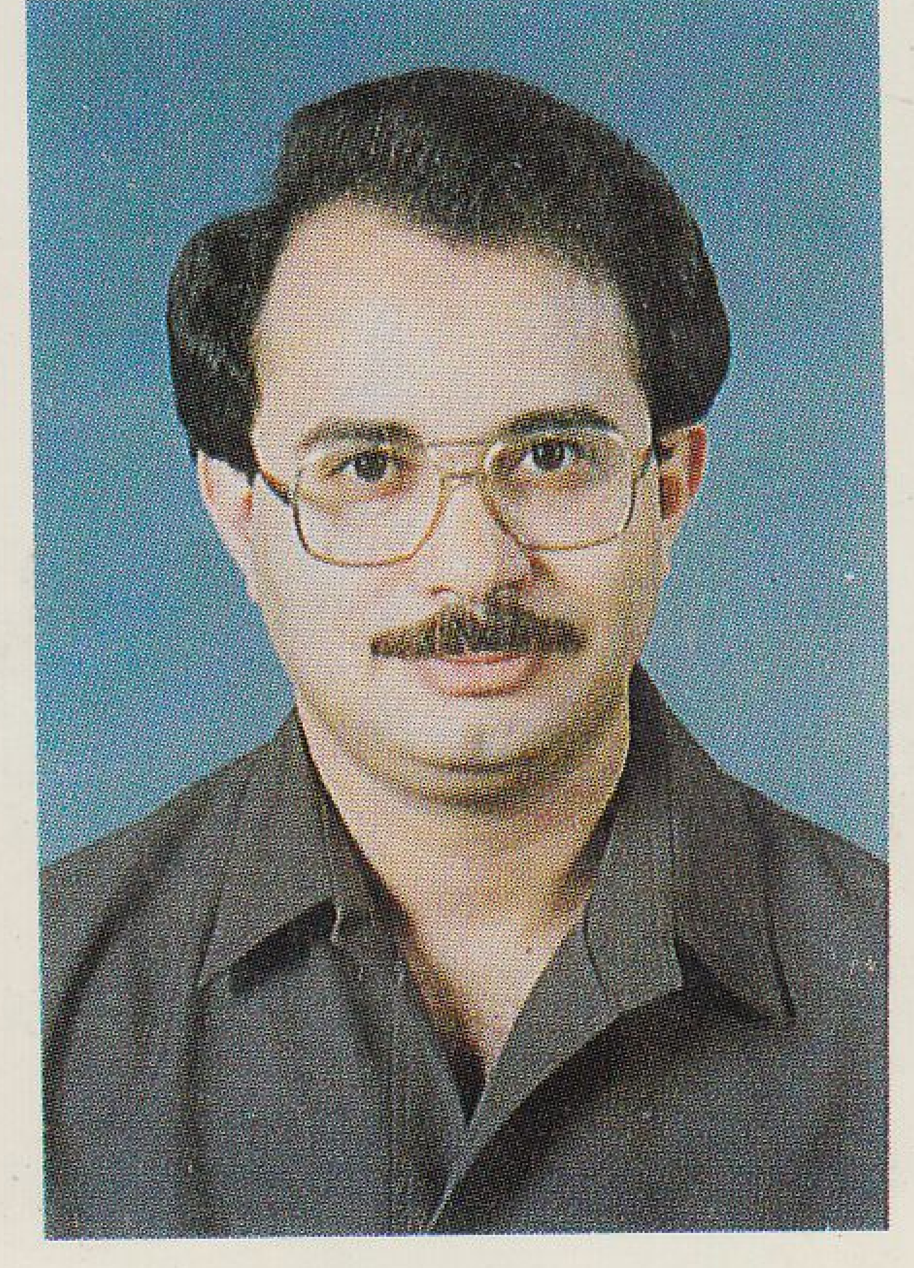
الفهـــرس

صفحة





إن الرغبة من اصدار هذا الكتاب



هو الإعلان عن إكتشافى الخاص بنبات يسمى **سنتيلا أسياتيكا** ومستحضراته كمقوى لجهاز المناعة بصورة تكاد تكون نموذجية مما قادنى لإظهار وإثبات نظرية جديدة للعلاج وقد أسميتها (Entrophic Inlerferon's Theory) .

وهى تعنى نظرية الانتيرفيرون الإنمائى الطبيعية .

وإننى على ثقة من أن هذا الكتاب سيكون مساهمة مساعدة وجيدة لحل الكثير من المشاكل الطبية الكبيرة .

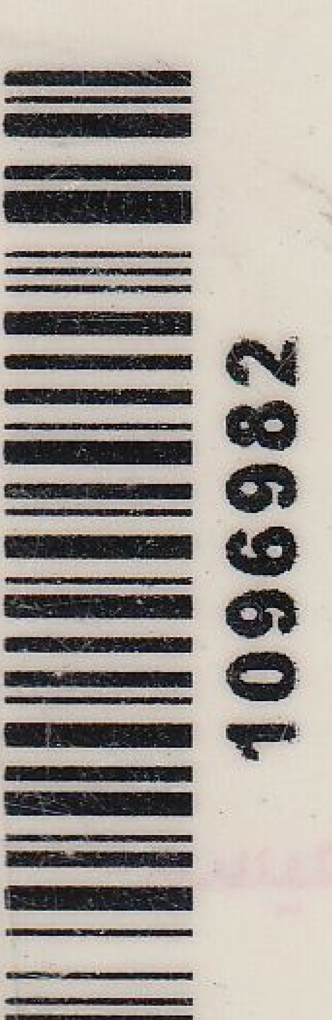
هذا الكتاب ترجمة لكتابى باللغة الإنجليزية والذى إنتهيت من كتابته فى أغسطس ١٩٩٤ .

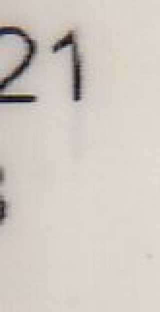
لقد سجلت كتابين صغيرين من قبل بمكتبة الكونجرس الأمريكى حيث سجل الأول برقم ٣١٦٢٤٠ فى ١٤ ديسمبر سنة ١٩٨٧ .

وسجل الكتاب الثانى برقم ٣٢٢١٥٤ فى ١٣ مايو ١٩٨٨ .

أما هذا الكتاب فهو عمل مشتق من العملين السابقين

وقد تم تسجيله بالفعل تحت رقم ٦٥٧٤٠٦ بتاريخ ٢٤ / ٨ / ٩٤ .





المؤلف

د. صيدلى / السيد عبدالعليم صالح

مطابع الفيروز ــ القاهرة ت : ٤٥٤٣٨٠٥